

Rec'd

11 MAR 2005

JP3/11834  
REC'D 10 OCT 2003  
WIPO PCT  
17.09.03

日本国特許  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 9月18日

出願番号  
Application Number: 特願2002-270849  
[ST. 10/C]: [JP2002-270849]

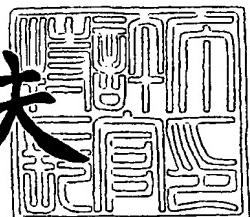
出願人  
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3074101

【書類名】 特許願  
【整理番号】 AKJP-9  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D255/00  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 高岡 義和  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 西澤 玲奈  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 柴山 史朗  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 佐川 健二  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業  
株式会社 水無瀬総合研究所内  
【氏名】 松尾 政芳  
【特許出願人】  
【識別番号】 000185983  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
【代表者】 松本 公一郎

**【手数料の表示】**

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

**【提出物件の目録】**

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

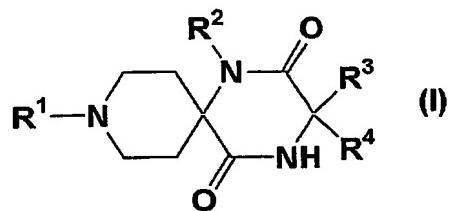
【書類名】 明細書

【発明の名称】 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、R<sup>1</sup>は、

(1) 環1、または

(2) 下記 (a) ~ (i) から選択される1~3個の置換基で置換されたC1~8アルキル、C2~4アルケニルまたはC2~4アルキニルを表わし；

(a) -OR<sup>5</sup>、

(b) -COR<sup>6</sup>、

(c) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、

(d) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、

(e) -NR<sup>11</sup>COR<sup>12</sup>、

(f) -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、

(g) 環1、

(h) =NR<sup>15</sup>、または

(i) =NOR<sup>16</sup>を表わし、

R<sup>5</sup>~R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は、

(1) 水素原子、

(2) C1~8アルキル、

(3) C2~8アルケニル、

- (4) C<sub>2</sub>～8アルキニル、
- (5) 環1、または
- (6) 環1または-O-環1から選択される1～5個の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>2</sub>～8アルケニルまたはC<sub>2</sub>～8アルキニルを表わし、R<sub>1</sub>～4はC<sub>1</sub>～4アルキルまたは環1を表わし、  
環1は、
- (1) 一部または全部が飽和されていてもよいC<sub>3</sub>～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または
- (2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、  
環1は、
- (1) C<sub>1</sub>～8アルキル、
- (2) C<sub>2</sub>～8アルケニル、
- (3) C<sub>2</sub>～8アルキニル、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ、
- (6) 環2、
- (7) -OR<sub>1</sub>～7、
- (8) -SR<sub>1</sub>～8、
- (9) -NR<sub>1</sub>～9R<sub>2</sub>～0、
- (10) -COR<sub>2</sub>～1、
- (11) -COOR<sub>2</sub>～2、
- (12) -CONR<sub>2</sub>～3R<sub>2</sub>～4、
- (13) -NR<sub>2</sub>～5COR<sub>2</sub>～6、
- (14) -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>～7R<sub>2</sub>～8、
- (15) -NR<sub>2</sub>～9SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>～0、
- (16) -N(SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>～1)<sub>2</sub>、
- (17) オキソ、または

(18) 下記 (a) ~ (e) から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニルまたは C 2 ~ 8 アルキニル；

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 環 2、
- (c) -OR<sup>3</sup>2、
- (d) -NR<sup>3</sup>3 COR<sup>3</sup>4、または
- (e) =NOR<sup>3</sup>5、

から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されてもよく、

R 17 ~ R 29 および R 32 ~ R 35 は、

- (1) 水素原子、
- (2) C 1 ~ 8 アルキル、
- (3) C 2 ~ 8 アルケニル、
- (4) C 2 ~ 8 アルキニル、
- (5) 環 2、または

(6) 下記 (a) ~ (f) から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニルまたは C 2 ~ 8 アルキニルを表わし；

- (a) 環 2、
- (b) -OR<sup>3</sup>6、
- (c) -COOR<sup>3</sup>7、
- (d) -NR<sup>3</sup>8 R<sup>3</sup>9、
- (e) ハロゲン原子、または
- (f) =NR<sup>4</sup>0、

R 30 および R 31 は、C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R 36 ~ R 40 は水素原子または水酸基で置換されていてもよい C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

環 2 は、

(1) 一部または全部が飽和されていてもよい C 3 ~ 15 の単環、二環または三環式炭素環アリール、または

(2) 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 ~ 2 個の硫黄

原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい  
3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、  
環2は、

- (1) C1～8アルキル、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) -OCF<sub>3</sub>、
- (4) シアノ、
- (5) 環3、
- (6) -OR<sub>4</sub>1、
- (7) -NR<sub>4</sub>2R<sub>4</sub>3、
- (8) -COR<sub>4</sub>4、
- (9) -COOR<sub>4</sub>5、
- (10) -CONR<sub>4</sub>6R<sub>4</sub>7、
- (11) -NR<sub>4</sub>8COR<sub>4</sub>9、
- (12) -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>0R<sub>5</sub>1、
- (13) -NR<sub>5</sub>2SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>3、または
- (14) -(NH<sub>2</sub>)=NR<sub>5</sub>4、

から選択される1～5個の置換基で置換されてもよく、  
R<sub>4</sub>1～R<sub>5</sub>2およびR<sub>5</sub>4は、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル、
- (3) C2～8アルケニル、
- (4) C2～8アルキニル、
- (5) 環3、
- (6) -OR<sub>5</sub>5、または
- (7) 下記(a)～(d)から選択される1～3個の置換基で置換されたC1～  
8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニルを表わし；  
(a) 環3、  
(b) -OR<sub>5</sub>6、

(c)  $-COOR^{57}$ 、または

(d)  $-NR^{58}R^{59}$ 、

$R^{53}$ はC1～8アルキルを表わし、

$R^{55} \sim R^{59}$ は、水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

環3は、

(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3～8の単環式炭素環アリール

、または

(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～8員の単環式ヘテロ環アリールを表わし、

環3は、1～3個の=Oまたは=Sによって置換されていてもよく、

$R^2$ は、

(1) 水素原子、

(2) C1～8アルキル、

(3) C2～8アルケニル、

(4) C2～8アルキニル、

(5) 環4、または

(6) 下記(a)～(i)から選択される1～5個の置換基で置換されたC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニルを表わし；

(a) 水素原子、

(b)  $-OR^{60}$ 、

(c)  $-NR^{61}R^{62}$ 、

(d)  $-CONR^{63}R^{64}$ 、

(e)  $-NR^{65}COR^{66}$ 、

(f)  $-NR^{67}SO_2R^{68}$ 、

(g)  $NR^{69}COOR^{70}$ 、

(h) 環4、または

(i) シアノ、

$R^{60} \sim R^{67}$ および $R^{69}$ は水素原子、C1～8アルキル、C2～8アルケニ

ル、C2～8アルキニルを表わし、

R68およびR70はC1～4アルキル、C2～4アルケニル、C2～4アルキニルを表わし、

環4は、フェニル、ピリジニル、またはC3～8シクロアルキルを表わし、

環4は、1～5個のC1～4アルキルによって置換されていてもよく、

R3およびR4はそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、C3～8シクロアルキルを表わすか、

R3およびR4はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) C1～8アルキル、

(3) C2～8アルケニル、

(4) C2～8アルキニル、

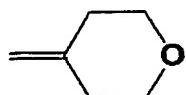
(5) 下記(a)～(c)から選択される1～5個の置換基で置換されたC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニルを表わし；

(a) 環5、

(b) 水酸基、または

(c)

### 【化2】



を表わし、

環5は、

(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または

(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

環5は、1～5個の一OR71、C1～4アルキルまたはオキソによって置換されていてもよく、

R<sub>7</sub>1は水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)

で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩。

**【請求項2】** 請求項1に記載の一般式(I)で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

**【請求項3】** 請求項1に記載の一般式(I)で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するケモカイン／ケモカイン受容体の作用の制御剤。

**【請求項4】** 請求項1に記載の一般式(I)で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、尋麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群、ヒト免疫不全ウィルス感染の予防および／または治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

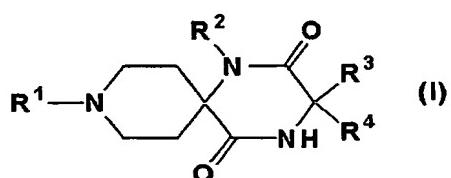
##### 【発明が属する技術分野】

本発明は、

(1) 一般式(I)

##### 【0002】

##### 【化3】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。) で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩、および

(2) 一般式 (I) で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群、ヒト免疫不全ウィルス感染の予防および／または治療剤に関する。

#### 【0003】

##### 【発明の背景】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い、塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

#### 【0004】

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

#### 【0005】

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境

下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK T細胞、樹状細胞は、骨髓より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

### 【0006】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 $\beta$ 、SLCとその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察されない (J. Exp. Med., 189(3), 451 (1999))。

### 【0007】

MDC、TARCとその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (P.acnes+LPS)において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF $\alpha$ 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933 (1998))。また、マウスOVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403 (1999))。

### 【0008】

MCP-1とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への单球、マクロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770 (1997))。

### 【0009】

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの產生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

#### 【0010】

ヒト免疫不全ウィルス（以下、HIVと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（AIDS）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

#### 【0011】

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（1）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、（2）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

#### 【0012】

HIVは、免疫系の中核を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている（Cell, 52, 631 (1985)）。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

#### 【0013】

1996年になって、CD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン（Fusin）という細胞膜蛋白が同定された（Science, 272, 872 (1996)）。

このFusin分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1: SDF-1と略す。) の受容体（すなわち、CXCR4である）であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性(X4) HIVの感染を特異的に抑制することも証明された (Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996))。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

#### 【0014】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性(R5) HIVが感染する際に利用されることが発見された (Science, 272, 1955 (1996))。

#### 【0015】

従って、HIVとCXCR4やCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVウイルスに結合し、該ウイルスがCXCR4やCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はCXCR4のアンタゴニストであることが示された例もある (Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

#### 【0016】

以上から、ケモカイン／ケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患またはHIV感染に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染に関与していると考えられる。

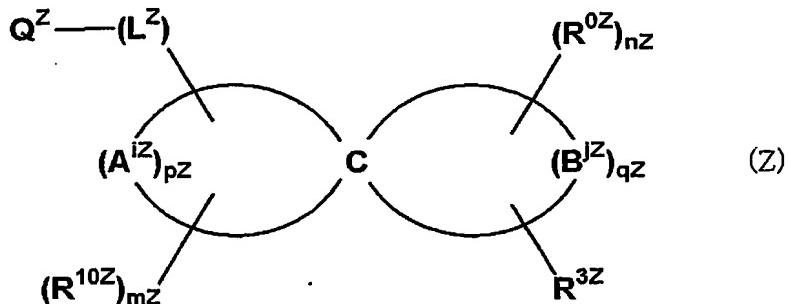
#### 【0017】

##### 【従来の技術】

一般式 (Z)

【0018】

【化4】



【0019】

(式中、 $A^iZ$  および  $B^jZ$  はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ（ただし、 $A^iZ$  の少なくとも 1 個の原子は炭素であり、かつ少なくとも 1 個の  $B^jZ$  は炭素である。）；

$A^iZ$  および  $B^jZ$  によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、

$pZ$  および  $qZ$  はそれぞれ別個に 2 から 6 までの数であり、

$mZ$  は 0 から  $pZ$  までの数であり、

$R^{10Z}$  は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

$nZ$  は 0 から  $qZ$  までの数であり、

$R^0Z$  は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、=O、=S 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、

— ( $L^Z$ ) — は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる、1 個から 10 個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、

$QZ$  は 1 個または 2 個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつ

$R^3Z$  は 1 個または 2 個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。) で示される

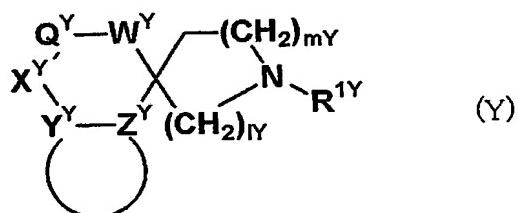
化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の報告がある（特許文献1参照。）。

【0020】

また、一般式（Y）

【0021】

【化5】



【0022】

（式中、mYまたはlYは、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表わし、

R<sup>1Y</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル基、C<sub>2</sub>～8アルケニル基、C<sub>2</sub>～8アルキニル基等を表わし、

W<sup>Y</sup>は、単結合、C<sub>1</sub>～3アルキル基、オキソ等で置換したC<sub>1</sub>～3アルキル基等を表わし、

Q<sup>Y</sup>は、-NR<sup>2-</sup>、-O-、-S-、-S(O)-または-SO<sub>2</sub>-を表わし、

X<sup>Y</sup>は、単結合、C<sub>1</sub>～3アルキル基、オキソ等で置換したC<sub>1</sub>～3アルキル基等を表わし、

Y<sup>Y</sup>-Z<sup>Y</sup>環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリールを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。）で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の報告がある（特許文献2参照。）。

【0023】

一方、トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩が、ケモカイン/ケモカイン受容体（CCR）の作用を制御することにより、各種炎症性疾患、喘息

、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療として有用であることが報告されている（特許文献3参照。）。

#### 【0024】

##### 【特許文献1】

国際公開第97/11940号パンフレット

##### 【特許文献2】

国際公開第98/25605号パンフレット

##### 【特許文献3】

国際公開第01/40227号パンフレット

#### 【0025】

##### 【発明が解決しようとする課題】

国際公開第01/40227号パンフレット記載の、トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩は、CCRの作用を制御することにより各種疾患の予防および治療剤として大変有用な化合物であるが、それらの代謝安定性、肝および全身クリアランス、生物学的利用率、あるいはCCR受容体に対するアフィニティーに関して改良の余地があった。そこで、臨床応用において医薬品の肝および全身クリアランス、生物学的利用率、あるいはCCR受容体に対するアフィニティーを改善することは、医療の見地、経済的な見地の両面で非常に意義が高いため、そのような化合物を提供することが望まれていた。

#### 【0026】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で示される本発明化合物がこの目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。本

発明化合物は、国際公開第01/40227号パンフレット記載の化合物と比較して、代謝安定性、肝および全身クリアランス、生物学的利用率、あるいはCCR受容体に対するアフィニティーが向上した化合物である。

## 【0027】

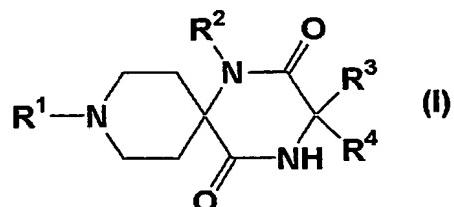
## 【発明の開示】

本発明は、

## 1. 一般式 (I)

## 【0028】

## 【化6】



## 【0029】

(式中、R<sup>1</sup>は、

- (1) 環1、または
- (2) 下記(a)～(i)から選択される1～3個の置換基で置換されたC1～8アルキル、C2～4アルケニルまたはC2～4アルキニルを表わし；
- (a) -OR<sup>5</sup>、
- (b) -COR<sup>6</sup>、
- (c) -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、
- (d) -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、
- (e) -NR<sup>11</sup>COR<sup>12</sup>、
- (f) -NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、
- (g) 環1、
- (h) =NR<sup>15</sup>、または
- (i) =NOR<sup>16</sup>を表わし、

R<sub>5</sub>～R<sub>13</sub>、R<sub>15</sub>およびR<sub>16</sub>は、

- (1) 水素原子、
- (2) C<sub>1</sub>～8アルキル、
- (3) C<sub>2</sub>～8アルケニル、
- (4) C<sub>2</sub>～8アルキニル、
- (5) 環1、または
- (6) 環1または-O-環1から選択される1～5個の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>2</sub>～8アルケニルまたはC<sub>2</sub>～8アルキニルを表わし、  
R<sub>14</sub>はC<sub>1</sub>～4アルキルまたは環1を表わし、

環1は、

- (1) 一部または全部が飽和されていてもよいC<sub>3</sub>～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または
- (2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

環1は、

- (1) C<sub>1</sub>～8アルキル、
- (2) C<sub>2</sub>～8アルケニル、
- (3) C<sub>2</sub>～8アルキニル、
- (4) ハロゲン原子、
- (5) シアノ、
- (6) 環2、
- (7) -OR<sup>17</sup>、
- (8) -SR<sup>18</sup>、
- (9) -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、
- (10) -COR<sup>21</sup>、
- (11) -COOR<sup>22</sup>、
- (12) -CONR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>、
- (13) -NR<sup>25</sup>COR<sup>26</sup>、

(14)  $-SO_2NR^{27}R^{28}$ ,

(15)  $-NR^{29}SO_2R^{30}$ ,

(16)  $-N(SO_2R^{31})_2$ ,

(17) オキソ、または

(18) 下記 (a) ~ (e) から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニルまたは C 2 ~ 8 アルキニル；

(a) ハロゲン原子、

(b) 環 2、

(c)  $-OR^{32}$ 、

(d)  $-NR^{33}COR^{34}$ 、または

(e)  $=NOR^{35}$ 、

から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されてもよく、

R 17 ~ R 29 および R 32 ~ R 35 は、

(1) 水素原子、

(2) C 1 ~ 8 アルキル、

(3) C 2 ~ 8 アルケニル、

(4) C 2 ~ 8 アルキニル、

(5) 環 2、または

(6) 下記 (a) ~ (f) から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニルまたは C 2 ~ 8 アルキニルを表わし；

(a) 環 2、

(b)  $-OR^{36}$ 、

(c)  $-COOR^{37}$ 、

(d)  $-NR^{38}R^{39}$ 、

(e) ハロゲン原子、または

(f)  $=NR^{40}$ 、

R 30 および R 31 は、C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R 36 ~ R 40 は水素原子または水酸基で置換されていてもよい C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

環2は、

- (1) 一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または
- (2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

環2は、

- (1) C1～8アルキル、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) -OCF<sub>3</sub>、
- (4) シアノ、
- (5) 環3、
- (6) -OR<sup>4</sup>1、
- (7) -NR<sup>4</sup>2R<sup>4</sup>3、
- (8) -COR<sup>4</sup>4、
- (9) -COOR<sup>4</sup>5、
- (10) -CONR<sup>4</sup>6R<sup>4</sup>7、
- (11) -NR<sup>4</sup>8COR<sup>4</sup>9、
- (12) -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>0R<sup>5</sup>1、
- (13) -NR<sup>5</sup>2SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>3、または
- (14) -(NH<sub>2</sub>)=NR<sup>5</sup>4、

がら選択される1～5個の置換基で置換されてもよく、

R<sup>4</sup>1～R<sup>5</sup>2およびR<sup>5</sup>4は、

- (1) 水素原子、
- (2) C1～8アルキル、
- (3) C2～8アルケニル、
- (4) C2～8アルキニル、
- (5) 環3、
- (6) -OR<sup>5</sup>5、または

(7) 下記 (a) ~ (d) から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニルまたは C 2 ~ 8 アルキニルを表わし；

- (a) 環 3、
- (b) -OR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、
- (c) -COOR<sup>5</sup>R<sup>7</sup>、または
- (d) -NR<sup>5</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、

R<sup>5</sup>R<sup>3</sup> は C 1 ~ 8 アルキルを表わし、

R<sup>5</sup>R<sup>5</sup> ~ R<sup>5</sup>R<sup>9</sup> は、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

環 3 は、

(1) 一部または全部が飽和されていてもよい C 3 ~ 8 の単環式炭素環アリール、または

(2) 1 ~ 4 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 ~ 2 個の硫黄原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3 ~ 8 頁の単環式ヘテロ環アリールを表わし、

環 3 は、1 ~ 3 個の=O または=S によって置換されていてもよく、

R<sup>2</sup> は、

- (1) 水素原子、
- (2) C 1 ~ 8 アルキル、
- (3) C 2 ~ 8 アルケニル、
- (4) C 2 ~ 8 アルキニル、
- (5) 環 4、または

(6) 下記 (a) ~ (i) から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニルまたは C 2 ~ 8 アルキニルを表わし；

- (a) 水素原子、
- (b) -OR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、
- (c) -NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、
- (d) -CONR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、
- (e) -NR<sup>6</sup>R<sup>12</sup>COR<sup>6</sup>R<sup>13</sup>、
- (f) -NR<sup>6</sup>R<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>R<sup>15</sup>、

(g) NR<sub>6</sub>9COOR<sub>7</sub>0、

(h) 環4、または

(i) シアノ、

R<sub>6</sub>0～R<sub>6</sub>7 および R<sub>6</sub>9 は水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>2</sub>～8アルケニル、C<sub>2</sub>～8アルキニルを表わし、

R<sub>7</sub>0 および R<sub>7</sub>0 は C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>2</sub>～4アルケニル、C<sub>2</sub>～4アルキニルを表わし、

環4は、フェニル、ピリジニル、または C<sub>3</sub>～8シクロアルキルを表わし、

環4は、1～5個のC<sub>1</sub>～4アルキルによって置換されていてもよく、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、C<sub>3</sub>～8シクロアルキルを表わすか、

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) C<sub>1</sub>～8アルキル、

(3) C<sub>2</sub>～8アルケニル、

(4) C<sub>2</sub>～8アルキニル、

(5) 下記 (a)～(c) から選択される1～5個の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>2</sub>～8アルケニルまたはC<sub>2</sub>～8アルキニルを表わし；

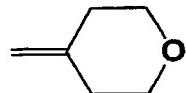
(a) 環5、

(b) 水酸基、または

(c)

【0030】

【化7】



【0031】

を表わし、

環5は、

(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC<sub>3</sub>～15の単環、二環または三

環式炭素環アリール、または

(2) 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、  
環5は、1～5個の-O-R71、C1～4アルキルまたはオキソによって置換されていてもよく、

R71は水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)

で示されるトリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩、

2. それらの製造方法、および

3. それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

#### 【0032】

本明細書中、C1～4アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

#### 【0033】

本明細書中、C1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

#### 【0034】

本明細書中、C2～4アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体である。

#### 【0035】

本明細書中、C2～8アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびそれらの異性体である。

。

#### 【0036】

本明細書中、C2～4アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル基およびそれらの異性体である。

#### 【0037】

本明細書中、C2～8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペ

ンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。

。

### 【0038】

本明細書中、C3～8シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

### 【0039】

本明細書中、環1、環2、または環5によって表わされる一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリールとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘptaジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロペンタレン、アズレン、パーキドロアズレン、インデン、パーキドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーキドロナフタレン、ヘptaレン、パーキドロヘptaレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

### 【0040】

本明細書中、環1、環2または環5によって表わされる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールのうち、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員

の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

#### 【0041】

また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーキドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーキドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーキドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーキドロジアゼピン、オ

キシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベン

ゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

#### 【0042】

本明細書中、環3によって表わされる一部または全部が飽和されていてよいC3～8の単環式炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペニテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペニタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘptaジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

#### 【0043】

本明細書中、環3によって表わされる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む、一部または全部が飽和されていてよい3～8員の単環式ヘテロ環アリールのうち、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む3～8員の単環式ヘテロ環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チайн（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラ

サン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン環等が挙げられる。

#### 【0044】

また、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～8員の单環ヘテロ環アリールとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーアヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーアヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーアヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーアヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロブラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーアヒドロオキサアゼピン、パーアヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、パーアヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーアヒドロチアアゼピン、パーアヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。

#### 【0045】

本発明において、R<sup>1</sup>基、R<sup>2</sup>基、R<sup>3</sup>基、R<sup>4</sup>基が表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。

**【0046】**

R<sub>1</sub>基のうち、環1で置換されたC<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>2</sub>～4アルケニルまたはC<sub>2</sub>～4アルキニルが特に好ましい。

**【0047】**

R<sub>2</sub>基のうち、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、-OR<sub>6</sub>で置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニルまたはC<sub>2</sub>～6アルキニル、またはベンジルが特に好ましい。

**【0048】**

R<sub>3</sub>基、R<sub>4</sub>基のうち、一方は水素原子であり、他方は水酸基および／または環5で置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニルまたはC<sub>2</sub>～6アルキニルが特に好ましい。

**【0049】**

また、特に実施例に記載された化合物が好ましい。

**【0050】**

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、1体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

**【0051】**

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

**【0052】****【化8】**

は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、

**【0053】****【化9】**

は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、

**【0054】****【化10】**

は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

**【0055】****【化11】**

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

**【0056】**

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で非毒性の塩に変換される。

**【0057】**

非毒性の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

**【0058】**

塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペニチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

**【0059】**

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、

メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

#### 【0060】

一般式（I）で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

#### 【0061】

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

#### 【0062】

一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

#### 【0063】

一般式（I）で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基によって四級化されたものを表わす。

#### 【0064】

R<sup>0</sup>基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。

#### 【0065】

一般式（I）で示される化合物のN-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

#### 【0066】

##### 【本発明化合物の製造方法】

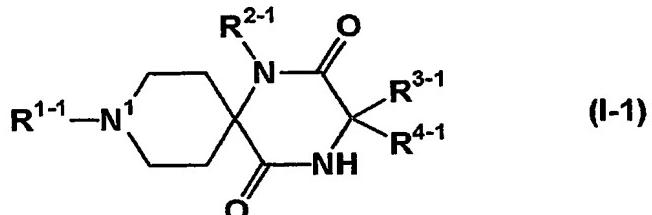
一般式（I）で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

#### 【0067】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、窒素原子が四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさない化合物、すなわち一般式（I-1）

【0068】

【化12】



【0069】

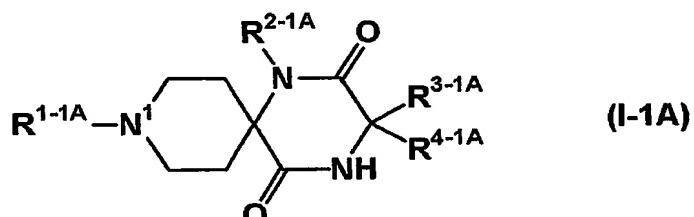
(式中、R<sub>1-1</sub>、R<sub>2-1</sub>、R<sub>3-1</sub>、R<sub>4-1</sub>は、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>と同じ意味を表わし、N<sup>1</sup>は、窒素原子を表わす。ただし、いずれの窒素原子も四級アンモニウム塩またはN-オキシドを表わさないものとする。)  
で示される化合物は、以下に示した方法によって製造することができる。

【0070】

一般式(I-1)のうち、R<sub>1-1</sub>、R<sub>2-1</sub>、R<sub>3-1</sub>、R<sub>4-1</sub>基のいずれもカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさない化合物、すなわち、一般式(I-1A)

【0071】

【化13】



【0072】

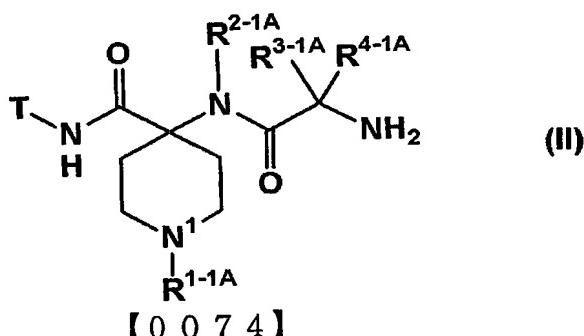
(式中、R<sub>1-1A</sub>、R<sub>2-1A</sub>、R<sub>3-1A</sub>、R<sub>4-1A</sub>は、R<sub>1-1</sub>、R<sub>2-1</sub>、R<sub>3-1</sub>、R<sub>4-1</sub>と同じ意味を表わす。ただし、いずれもカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わさないものとし、他の記号は

前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (II)

【0073】

【化14】



(式中、Tは、C1～4アルキル基、C5～6の単環式炭素環、またはC5～6の単環式炭素環または1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子を含む5～6員環の単環複素環によって置換されたC1～4アルキル基を表わす。)

で示される化合物を、環化反応に付すことにより製造することができる。

【0075】

この環化方法は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、トルエン等）中、三級アミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）を用いるか、酸（酢酸、トリフルオロ酢酸等）を用いるか、または用いないで60～120℃に加熱することにより行なわれる。この反応は、T基の切断と同時に環化される反応である。

【0076】

また、この環化反応は、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>基が水酸基を含有する基を表わす化合物においても行なうことができる。

【0077】

また、この環化反応は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物についても行なうことができる。

【0078】

また必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

## 【0079】

また、一般式（I-1A）で示される化合物は、一般式（III）

## 【0080】

## 【化15】

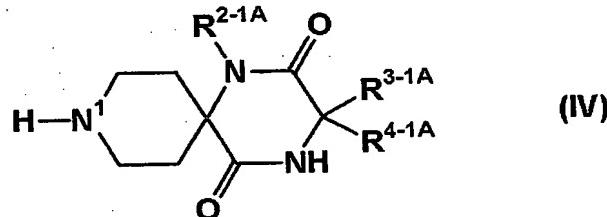


## 【0081】

(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)、  
で示される化合物と一般式（IV）

## 【0082】

## 【化16】



## 【0083】

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる  
。

## 【0084】

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。また、この還元的アミノ化反応は、R<sup>1</sup>基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物

においても行なうことができる。

**【0085】**

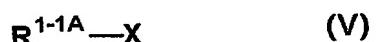
また、この還元的アミノ化反応は、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>基が水酸基を含有する基を表わす化合物においても行なうことができる。

**【0086】**

さらに、一般式(I-1A)で示される化合物は、一般式(V)

**【0087】**

**【化17】**



**【0088】**

(式中、Xはハロゲン原子またはメシリ酸エステルを表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式(IV)で示される化合物を反応に付すことにより製造することができる。

**【0089】**

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド等)中、アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等)およびヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下、100～150℃の温度で行なわれる。

**【0090】**

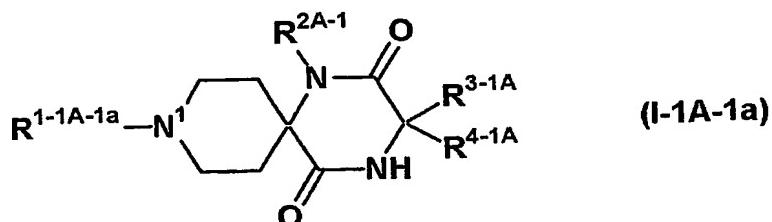
また、この反応は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物についても行なうことができる。

**【0091】**

一般式(I-1A)のうち、R<sup>1-1A</sup>が、環1を表わし、かつC1～15の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わさない化合物、すなわち一般式(I-1A-1a)

【0092】

【化18】



【0093】

(式中、R<sub>1-A-1a</sub>は、環1を表わし、かつC<sub>1～15</sub>の単環、二環または三環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わさない。他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式(VI)

【0094】

【化19】



【0095】

(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物と一般式(IV)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことにより、製造することができる。

【0096】

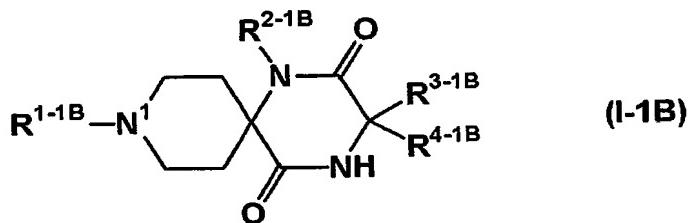
還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

## 【0097】

一般式(I-1)のうち、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>基の少なくとも1つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物、すなわち、一般式(I-1B)

## 【0098】

## 【化20】



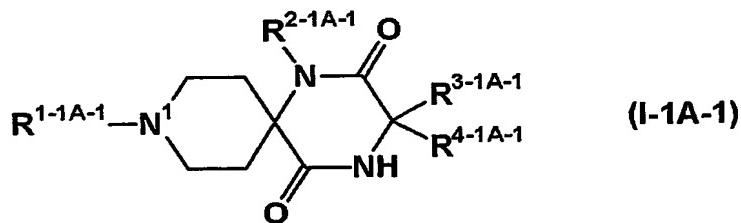
## 【0099】

(式中、R<sup>1-1B</sup>、R<sup>2-1B</sup>、R<sup>3-1B</sup>、R<sup>4-1B</sup>は、R<sup>1-1</sup>、R<sup>2-1</sup>、R<sup>3-1</sup>、R<sup>4-1</sup>と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式(I-1A)のうち、R<sup>1-1</sup>、R<sup>2-1</sup>、R<sup>3-1</sup>、R<sup>4-1</sup>の少なくとも1つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物、すなわち、一般式(I-1A-1)

## 【0100】

## 【化21】



## 【0101】

(式中、R<sub>1</sub>-1A-1、R<sub>2</sub>-1A-1、R<sub>3</sub>-1A-1、R<sub>4</sub>-1A-1は、R<sup>1</sup>-1、R<sup>2</sup>-1、R<sup>3</sup>-1、R<sup>4</sup>-1と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わし、他の記号は、前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

#### 【0102】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(B<sub>n</sub>)基、フェナシル基等が挙げられる。

#### 【0103】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEG)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(B<sub>n</sub>)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Allo)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

#### 【0104】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Allo)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Boc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(B<sub>n</sub>)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

#### 【0105】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メト

キシメチル（MOM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、ジフェニルメチル基、アセチル（Ac）基が挙げられる。

### 【0106】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

### 【0107】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

### 【0108】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～100℃の温度で行なわれる。

### 【0109】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルソル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行

なわれる。

### 【0110】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

### 【0111】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

### 【0112】

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

### 【0113】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)

)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0114】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

#### 【0115】

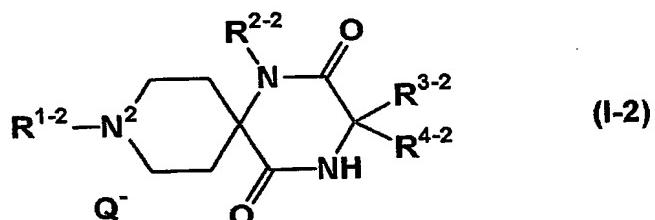
当業者には容易に理解できることはあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

#### 【0116】

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子が四级アンモニウム塩を表わす化合物、すなわち一般式(I-2)

#### 【0117】

#### 【化22】



#### 【0118】

式中、R<sup>1-2</sup>、R<sup>2-2</sup>、R<sup>3-2</sup>、R<sup>4-2</sup>は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>と同じ意味を表わし、N<sup>2</sup>は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子が四级アンモニウム塩を表わすものとし、Qは、ハロゲン原子を表わすものとする。)

で示される化合物は、一般式(I-1)で示される化合物を一般式(VI)

#### 【0119】

## 【化23】

 $R^0-Q$  (VII)

【0120】

(式中、 $R^0$ は、C<sub>1</sub>～4アルキル基またはフェニル基によって置換されたC<sub>1</sub>～4アルキル基を表わし、Qは、ハロゲン原子を表わす。)

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

【0121】

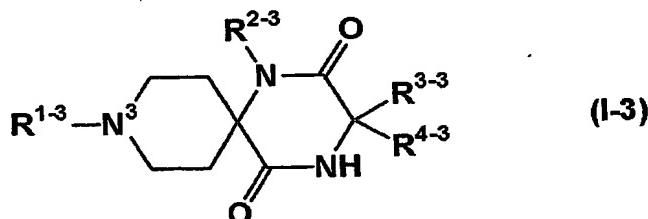
この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等）中、0～40℃の温度で行なわれる。

【0122】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わす化合物、すなわち一般式（I-3）

【0123】

【化24】



【0124】

(式中、 $R^{1-3}$ 、 $R^{2-3}$ 、 $R^{3-3}$ 、 $R^{4-3}$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ と同じ意味を表わし、 $N^3$ は、窒素原子を表わす。ただし、少なくとも1つの窒素原子がN-オキシドを表わすものとする。)

で示される化合物は、一般式（I-1）で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

【0125】

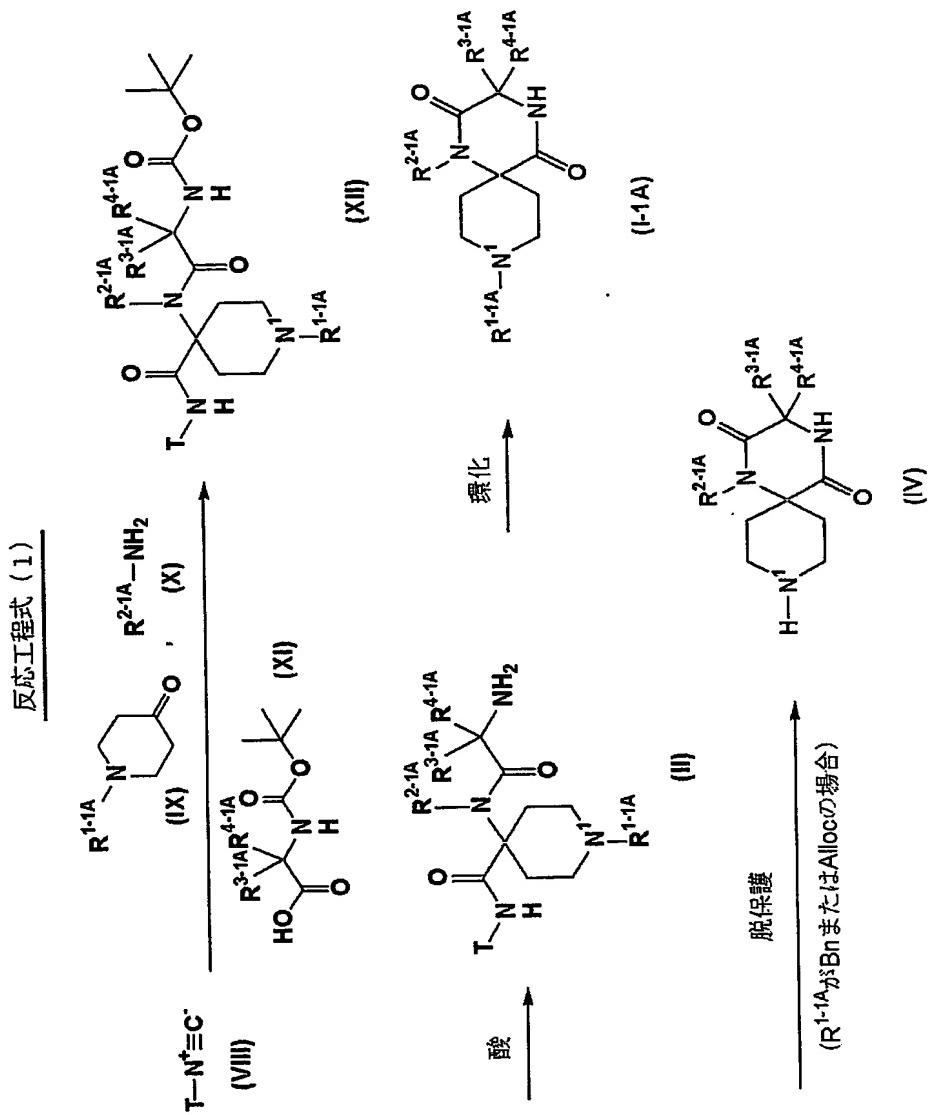
この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、*t*-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸（例えば、3-クロロ過安息香酸、過酢酸等）、オキソン（ポタシウムパーオキシモノスルフェートの商品名）、過マンガン酸カリウム、クロム酸等）の存在下、20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

#### 【0126】

一般式（II）および一般式（IV）で示される化合物は、次に示す反応工程式1によって製造することができる。

#### 【0127】

## 【化25】



## 【0128】

前記反応工程式中、各反応はそれぞれ公知の方法によって行なわれる。また、前記反応工程式において、出発物質として用いる一般式 (VII)、一般式 (IX)、一般式 (X) および一般式 (XI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

## 【0129】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラ

ラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

### 【0130】

本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体が公知であるか、または公知の方法によって製造することができる。

### 【0131】

#### 【本発明化合物の効果】

一般式（I）で示される本発明化合物の効果は、以下の実験によって証明された。以下に実験方法を示すが、これに限定されるものではない。

#### [実験方法]

##### <本発明化合物の薬理作用>

###### (1) ヒトCCR5遺伝子の単離

ヒト胎盤cDNAは、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて作製した。PCRプライマーであるhCCR5XbaI-F1: 5' - A G C T A G T C T A G A T C C G T T C C C C T A C A A G A A A C T C T C C - 3' (配列番号1) およびhCCR5XbaI-R1: 5' - A G C T A G T C T A G A G T G C A C A A C T C T G A C T G G G T C A C C A - 3' (配列番号2) は、GenBank U54994の配列に基き設計した。

### 【0132】

ヒト胎盤cDNAを鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR反応 (95℃で2分→[95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分] × 35回) を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素XbaIで切断した。切断した断片を、発現ベクターpEF-BOS-bsrにDNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌DH5αに形質転換した。このプラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5を調製し、DNA配列を確認した。

###### (2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-)は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50U/m1)、ストレプトマイシン (50mg/m1) 含有) を用いて培養した。ま

た、形質導入した細胞は、上記にプラスチサイジン（5 mg/m1）を添加し、培養した。

### (3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミドpEF-BOS-bsr/hCCR5をCHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg/m1のプラスチサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

### (4) RANTESとCCR5の結合 (RANTESのCaイオン一過性上昇誘導活性)に対する阻害実験

樹立したヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞 (CCR5/CHO細胞)を、Ham's F-12培地およびFBS (10%) に懸濁し、96穴プレートに3.0×10<sup>6</sup>細胞/穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12培地 (Fura-2AM (5 μM)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20 mM; pH7.4) 含有) を80 μl/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を100 μl/穴添加した。このFura-2AMを取り込んだCCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES (20 mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトRANTES (PeproTech) を、最終濃度10 nM添加した。ヒトRANTESによって誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の一過性上昇を、96穴用Ca<sup>2+</sup>検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出した。

【0133】

【数1】

$$\text{阻害率} = \frac{(Ec-Ea)}{Ec} \times 100$$

【0134】

E<sub>c</sub> : RANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測定値

E<sub>a</sub> : 試験化合物を添加した時のRANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測定値

その結果、本発明化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ で50%以上の阻害を示した。例えば、実施例2(179)で製造した化合物は、IC<sub>50</sub>値が $0.01\text{ }\mu\text{M}$ であった。

#### <本発明化合物の薬物動態>

##### (5) 肝ミクロソーム中安定性試験

リン酸緩衝溶液( $2\text{g/L KCl}$ ,  $2\text{g/L KH}_2\text{PO}_4$ ,  $80\text{g/L NaCl}$ ,  $11.5\text{g/L Na}_2\text{HPo}_4$ ) ( $50\text{ }\mu\text{L}$ )、 $50\text{ mM}$  塩化マグネシウム( $63\text{ }\mu\text{L}$ )、 $10\text{ mM}$  EDTA ( $63\text{ }\mu\text{L}$ )、 $20\text{ mg/mL}$  肝ミクロソーム( $30\text{ }\mu\text{L}$ )、蒸留水( $328\text{ }\mu\text{L}$ )の混合溶液に $1\text{ mM}$  (50%アセトニトリル溶液)の本発明化合物を $6\text{ }\mu\text{L}$  添加し、 $37^\circ\text{C}$ で3分間プレインキュベーションした。 $20\text{ mM NADPH}$ または蒸留水を $60\text{ }\mu\text{L}$ 添加し反応を開始した。 $37^\circ\text{C}$ でインキュベーションしながら、0、5、10、15、30分に反応液を $100\text{ }\mu\text{L}$ ずつ取り、アセトニトリル( $3\text{ mL}$ )および $10\text{ }\mu\text{g/mL}$  内部標準液(ノニルパラベンー50%アセトニトリル溶液)( $50\text{ }\mu\text{L}$ )が入った溶液中に加え、反応を停止させた。攪拌後、 $3,000\text{ rpm}$ で10分間遠心した。上清を別の試験管に移し、遠心濃縮機にて乾燥させた。乾燥物に $10\text{ mM SDS}$  ( $0.1\% \text{TFA} - 50\% \text{アセトニトリル溶液}$ )を $100\text{ }\mu\text{L}$ 添加し、攪拌後、HPLCにて未変化体濃度の測定を行なった。

##### 【0135】

HPLCのデータは、化合物と内部標準(ノニルパラベン)のピーク面積をコンピュータにて自動計算させた。化合物面積を内部標準の面積で割り、補正を行なった。0分の値を100%として各時間での未変化体の残存率を計算した。時間を横軸、未変化体残存率の対数を縦軸にしてグラフ化して直線近似を行い、傾きを計算した。得られた傾きより下記の計算式を用いて、半減期を計算した。

##### 【0136】

##### 【数2】

$$\text{半減期}(t_{1/2}) = 0.693 / (-2.303 \times \text{傾き})$$

##### 【0137】

本発明化合物は、国際公開第01/40227号パンフレット記載の化合物と比較して代謝安定性が向上した。

## (6) 血漿中タンパク結合率測定

血漿 990 μL に化合物溶液 (1 mg/mL - 50% アセトニトリル溶液) を 10 μL 加えた。50 μL (n = 2) を取り、アセトニトリル (3 mL) および 10 μg/mL 内部標準液 (ノニルパラベン - 50% アセトニトリル溶液) (50 μL) が入った溶液中に加えた。残りの化合物を添加した血漿を 100,000 rpm、10 °C で 3 時間超遠心を行なった。上清より 50 μL (n = 2) を取り、アセトニトリル (3 mL) および 10 μg/mL 内部標準液 (ノニルパラベン - 50% アセトニトリル溶液) (50 μL) が入った溶液中に加えた。それぞれのアセトニトリル溶液を攪拌後、3000 rpm で 10 分間遠心した。上清を別の試験管に移し、遠心濃縮機にて乾燥させた。乾燥物に 10 mM SDS (0.1% TFA - 50% アセトニトリル溶液) を 100 μL 添加し、攪拌後、HPLC にて化合物濃度の測定を行なった。

## 【0138】

HPLC のデータは、化合物と内部標準 (ノニルパラベン) のピーク面積をコンピュータにて自動計算させた。化合物面積を内部標準の面積で割り、補正を行なった。それぞれのデータより、下記の計算式を用いて蛋白結合率を計算した。

## 【0139】

## 【数3】

$$\text{蛋白結合率} (\%) = (1 - (\text{遠心上清の補正值}) / (\text{遠心前の補正值})) \times 100$$

## 【0140】

さらに、(5) (6) の実験で得た結果より、下記の計算式を用いて肝クリアランスと肝利用率を計算した (Dispersion model : J Pharm Pharmacol 1986, 38(3), 177-81、Biopharm. Drug Dispos., 1996, 17, 273-310 参照)。

## 【0141】

## 【数4】

$$Fh = \frac{4a}{(1+a)^2 \exp\{(a-1)/2D_N\} - (1-a)^2 \exp\{-(a+1)/2D_N\}}$$

## 【0142】

$$CLh = Qh(1-Fh)$$

$$a = (1 + 4R_N \cdot D_N)^{1/2}$$

$$R_N = (f_u/R_B) \cdot CL_{int}/Q_h$$

$$CL_{int} = Ke / (\text{mg MS protein/mL}) \cdot (\text{mg MS protein/g liver}) \cdot (\text{g liver/kg})$$

$$Ke = 0.693/t_{1/2}$$

CL<sub>h</sub>：肝クリアランス

Q<sub>h</sub>：肝血流量

F<sub>h</sub>：肝利用率

D<sub>N</sub>：dispersion number

f<sub>u</sub>：血漿中非結合型分率（1-蛋白結合率）

R<sub>B</sub>：血液対血漿中濃度比

CL<sub>int</sub>：代謝固有クリアランス

本発明化合物は、国際公開第01/40227号パンフレット記載の化合物と比較して肝クリアランスおよび肝利用率が改善した。

#### (7) ラット静脈内投与時化合物全身クリアランスおよび血漿中濃度測定

Crj:CD(SD)IGS系雄性ラット（8~9週齢）を用いて、本発明化合物（溶媒は30% HP-β CD/dH<sub>2</sub>O）を静脈内投与した。投与後2、10、30、60、120、240分に頸静脈より約400 μLずつヘパリン加採血を行なった。採取した血液を遠心分離（12,000rpm、3分間、4℃）し、得られた血漿中の未変化体濃度をHPLCにて分析した。本発明化合物のクリアランス（CL）値および血中濃度一時間曲線下面積（AUC（i.v.）、μg·min/mL）は市販のソフトウェア（WinNonlin）を用いて推定した。

#### 【0143】

本発明化合物は、国際公開第01/40227号パンフレット記載の化合物と比較して全身クリアランスが改善した。

#### (8) ラット経口投与化合物血漿中濃度測定

Crj:CD(SD)IGS系雄性ラット（8~9週齢）を用いて、本発明化合物（溶媒は1% DKエステル）を経口投与した。投与後15、30、60、120、240、360分に頸静脈より約400 μLずつヘパリン加採血を行なった。採取した血液を遠心分離（12,000rpm、3分間、4℃）し、得られた血漿中の未変化体濃度

をHPLCにて分析した。本発明化合物の血中濃度－時間曲線下面積（AUC（p.o.）、 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ ）は市販のソフトウェア（WinNonlin）を用いて推定した。

#### 【0144】

さらに、（7）（8）の実験で得た結果より、下記の計算式を用いて生物学的利用率（BA）を計算した。

#### 【0145】

#### 【数5】

$$\text{生物学的利用率(}BA\text{)} = \{\text{AUC(p.o.)}/\text{AUC(i.v.)}\} \times 100$$

#### 【0146】

ただし、（7）、（8）で投与した本発明化合物の濃度が異なる場合、濃度を補正してBAを計算した。

#### 【0147】

本発明化合物は、国際公開第01/40227号パンフレット記載の化合物と比較して生物学的利用率が向上した。

#### 【0148】

#### 【毒性】

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

#### 【0149】

#### 【医薬品への適用】

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式（I）で示される本発明化合物は、ケモカイン／ケモカイン受容体の作用を制御するので、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療に有用である。

**【0150】**

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

**【0151】**

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

**【0152】**

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

**【0153】**

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

**【0154】**

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

**【0155】**

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロ

ピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

#### 【0156】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてよい。

#### 【0157】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレン glycole、ポリエチレン glycole、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0158】

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 【0159】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナト

リウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

#### 【0160】

本発明の一般式（I）で表される化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩は、他の薬剤、例えば、HIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、HIV感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

#### 【0161】

本発明の一般式（I）で表される化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩は、他のHIV感染の予防および／または治療剤（特に、AIDSの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したHIV-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療剤が効果を示さなくなったHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV-1株が耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

#### 【0162】

本発明は一般式（I）で表わされる化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩とHIV感染を阻害しない薬物を組み合わせてなり、単剤よりもHIV感染の予防および／または治療効果が増強されたものをも含む。

#### 【0163】

本発明の一般式（I）で表される化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩と組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤等である。

ゼ阻害剤、ケモカイン拮抗剤（例えば、CCR2拮抗剤、CCR3拮抗剤、CCR4拮抗剤、CCR5拮抗剤、CXCR4拮抗剤等）、フェージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチン等が挙げられる。

#### 【0164】

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、（1）核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン（商品名：コビラシル）、PM PA（商品名：テノフォビル）等、（2）非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エフアビレンツ（商品名：サステイバ、ストックリン）、カプラヴィリン（AG1549）等が挙げられる。

#### 【0165】

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、インジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンプリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、ティプラナビル等が挙げられる。

#### 【0166】

ケモカイン拮抗剤としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

#### 【0167】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン（Eotaxin）、MDC等が挙げられる。

#### 【0168】

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Me

t-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ 等が挙げられる。

#### 【0169】

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

#### 【0170】

CCR2拮抗剤としては、具体的には、W099/07351号、W099/40913号、W000/46195号、W000/46196号、W000/46197号、W000/46198号、W000/46199号、W000/69432号、W000/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

#### 【0171】

CCR3拮抗剤としては、具体的には、DE19837386号、W099/55324号、W099/5330号、W000/04003号、W000/27800号、W000/27835号、W000/27843号、W000/29377号、W000/31032号、W000/31033号、W000/34278号、W000/35449号、W000/35451号、W000/35452号、W000/35453号、W000/35454号、W000/35876号、W000/35877号、W000/41685号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/53172号、W000/53600号、W000/58305号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/62814号、W000/73327号またはW001/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

#### 【0172】

CCR5拮抗剤としては、具体的には、W099/17773号、W099/32100号、W000/06085号、W000/06146号、W000/10965号、W000/06153号、W000/21916号、W000/37455号、EP1013276号、W000/38680号、W000/39125号、W000/40239号、W000/42045号、W000/53175号、W000/42852号、W000/66551号、W000/66558号、W000/66559号、W000/66141号、W000/68203号、JP2000309598号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/56729号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/76933号、W098/25605号、W099/04794号、W099/38514号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物等が挙げられる。

#### 【0173】

C X C R 4 拮抗剤としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120またはW00/66112号に記載された化合物等が挙げられる。

#### 【0174】

フェュージョン阻害剤としては、具体的には、T-20 (pentafuside) 、T-1249等が挙げられる。

#### 【0175】

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0176】

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100m g カプセル、1回200m g、1日3回；

300m g 錠剤、1回300m g、1日2回；

ジダノシン：25～200m g 錠剤、1回125～200m g、1日2回；

ザルシタビン：0.375m g～0.75m g 錠剤、1回0.75m g、1日3回；

スタブジン：15～40m g カプセル、1回30～40m g、1日2回；

ラミブジン：150m g 錠剤、1回150m g、1日2回；

アバカビル：300m g 錠剤、1回300m g、1日2回；

ネビラピン：200m g 錠剤、1回200m g、14日間1日1回、その後1日2回；

デラビルジン：100m g 錠剤、1回400m g、1日3回；

エファビレンツ：50～200m g カプセル、1回600m g、1日1回；

インジナビル：200～400カプセル、1回800m g、1日3回；

リトナビル：100m g カプセル、1回600m g、1日2回；

ネルフィナビル：250m g 錠剤、1回750m g、1日3回；

サキナビル：200m g カプセル、1回1,200m g、1日3回；

アンプレナビル：50～150m g 錠剤、1回1,200m g、1日2回。

#### 【0177】

##### 【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限

定されるものではない。

### 【0178】

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

### 【0179】

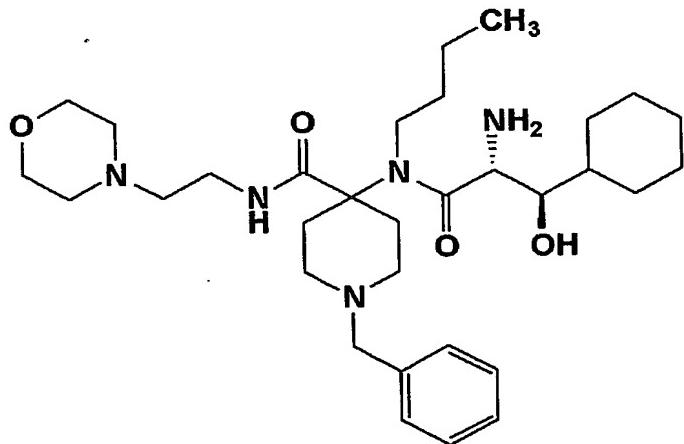
NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

#### 参考例1

1-ベンジル-4-(2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノカルボニル)-4-(N-ブチル-N-((2R, 3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパノイル)アミノ)ピペリジン

### 【0180】

### 【化26】



### 【0181】

ベンジルピペリドン (49.4 g) のメタノール溶液 (1L) に、(2R, 3R)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシプロパン酸 (75 g) 、n-ブチルアミン (258 mL) を加えた。室温で数分攪拌した後、2-(モルホリン-4-イル)エチルイソシアニド (36 mL) を加えた。反応混合物を50°Cで一晩攪拌した。反応混合物に室温で濃塩酸 (261 mL) を加え、さらに50°Cで加熱し攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (500 mL) 、酢酸

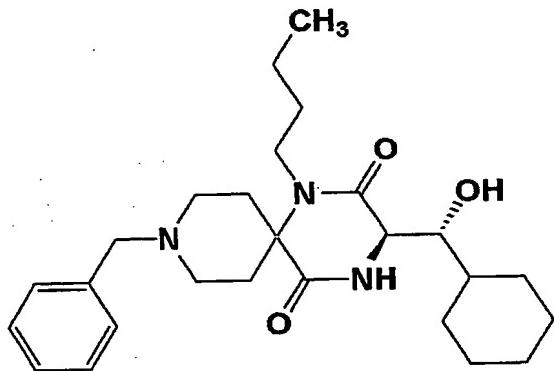
エチル（1L）を加え、炭酸ナトリウム粉末を加え、抽出した。さらに、水層を酢酸エチル（2L）にて抽出した。すべての有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（151g：残留溶媒を含む）を得た。この生成物は精製することなく次の反応に用いた。  
TLC : Rf 0.39 (クロロホルム：メタノール=10:1)。

実施例1

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-フェニルメチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン

【0182】

【化27】



【0183】

参考例1で製造した化合物（151g）のトルエン溶液（1L）に、酢酸（71.6 mL）を加えた。70°Cで1時間加熱攪拌した。室温に戻した後、酢酸エチル（1.5 L）で希釈し、水（200 mL）で有機層を2回洗浄した。有機層を飽和重曹水（800 mL）で中和した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物（103 g）を得た。また、通常の方法により、相当する酸付加物塩に変換した。

フリート：

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51-7.24 (m, 5H), 4.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.60-2.95 (m, 7H), 2.42-2.11 (m, 3H), 2.10-1.56 (m, 8H), 1.54-1.08 (m, 6H), 1.08-0.79 (m, 5H)。

塩酸塩：

TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル:メタノール=4:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.47 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.54-2.35 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.44-1.15 (m, 6H), 1.01-0.87 (m, 5H)。

メタンスルホン酸塩：

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

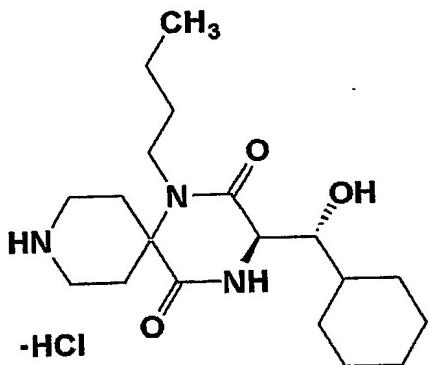
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51-7.22 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.30-3.03 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.54-1.83 (m, 6H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.53-1.08 (m, 6H), 1.06-0.77 (m, 5H)。

## 参考例2

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0184】

## 【化28】



## 【0185】

20%水酸化パラジウム炭素 (20 g, wet) に、実施例1で製造した化合物 (10 2.5 g) のエタノール溶液 (1 L) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、50°Cで3時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過した。濾液に氷冷下4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (83 g) を得た。

TLC : Rf 0.32 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.46-1.93 (m, 6H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.48-1.15 (m, 6H), 1.02-0.87 (m, 5H)。

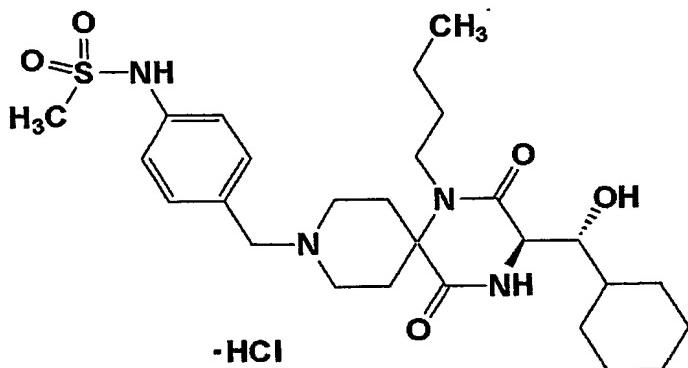
比旋光度 : [α]<sub>D</sub> -37.5 (c 1.04、メタノール、18°C)。

実施例2

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0186】

## 【化29】



## 【0187】

参考例2で製造した化合物（100mg）のジメチルホルムアミド溶液（3mL）に、酢酸（16 $\mu$ L）（またはトリエチルアミン（40 $\mu$ L））を加えた。反応混合物にN-（4-ホルミルフェニル）メタンスルホンアミド（56mg）と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（82mg）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=20:1～10:1）によって精製し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（72mg）を得た。

TLC : Rf 0.67 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.33-3.16 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.49-2.24 (m, 3H), 2.14-1.91 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

実施例2(1)～実施例2(165)

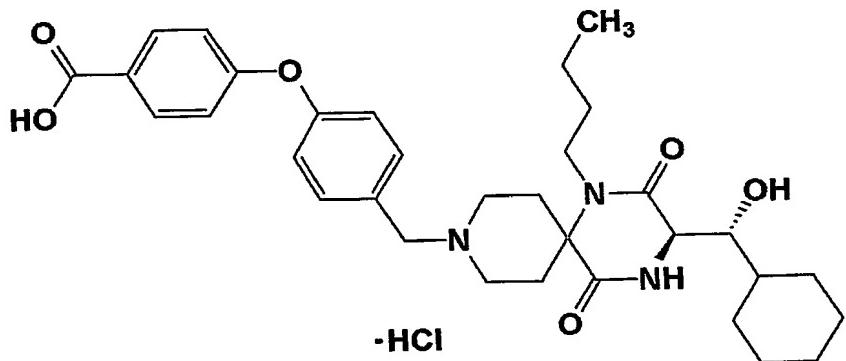
N-（4-ホルミルフェニル）メタンスルホンアミドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例2 (1)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(<sup>(1R)</sup>-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0188】

【化30】



【0189】

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

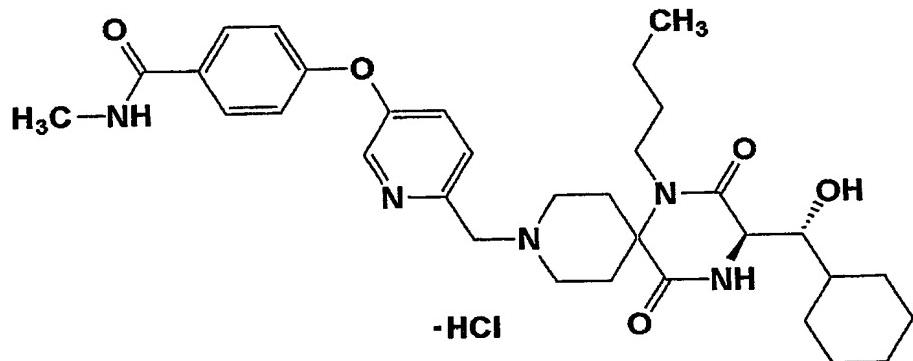
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.56-1.86 (m, 6H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.52-1.16 (m, 6H), 1.06-0.82 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (2)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(<sup>(1R)</sup>-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(5-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ピリジン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0190】

【化31】



【0191】

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

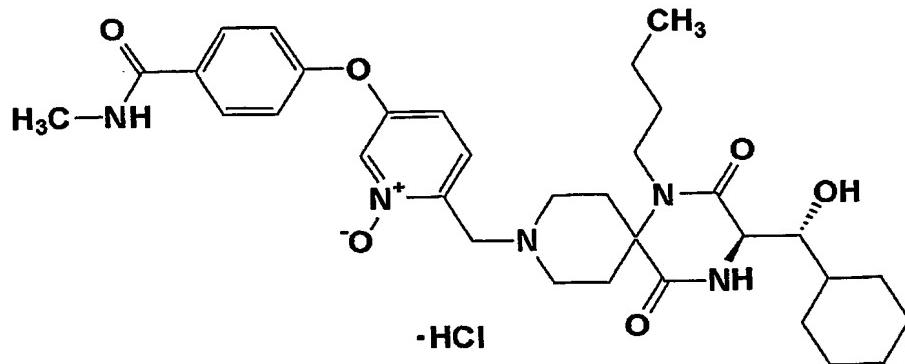
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.62-2.35 (m, 3H), 2.16-1.91 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 5H), 1.45-1.15 (m, 6H), 1.05-0.86 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例2(3)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(5-(4-メチルアミノカルボニルフェニル)ピリジン-1-オキシド-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0192】

## 【化32】



## 【0193】

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

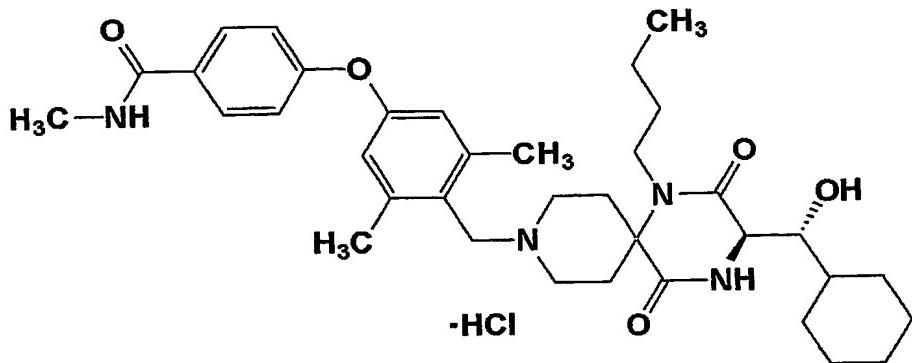
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.51-2.30 (m, 3H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.45-1.18 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例2(4)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(2,6-ジメチル-4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0194】

## 【化33】



## 【0195】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

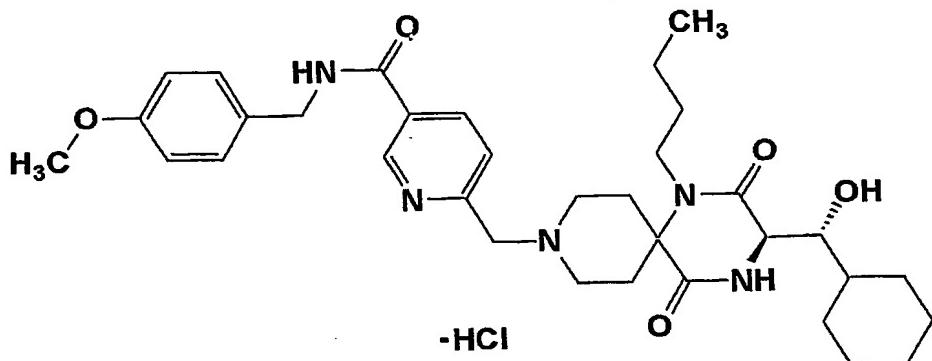
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.62–3.42 (m, 3H), 3.38–3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.62–1.58 (m, 11H), 2.47 (s, 6H), 1.54–0.80 (m, 8H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(5-(4-メトキシフェニルメチルアミノカルボニル)ピリジン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0196】

## 【化34】



## 【0197】

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

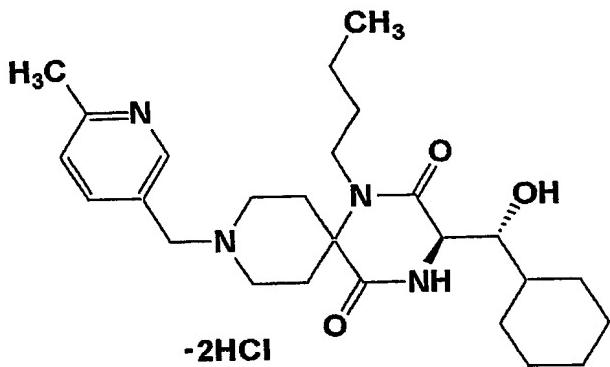
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.62-2.42 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2(6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-メチルピリジン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0198】

## 【化35】



## 【0199】

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

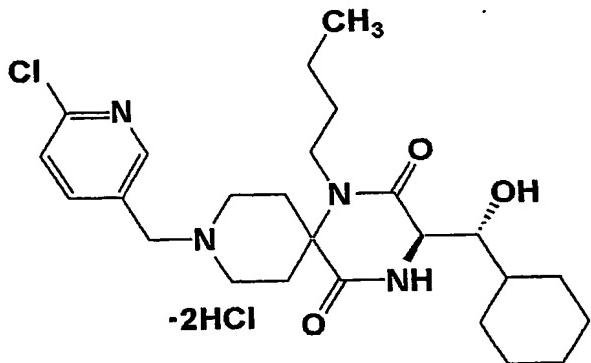
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9.09 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.76 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.75-2.42 (m, 3H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.45-1.15 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

実施例2(7)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-クロロピリジン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0200】

## 【化36】



## 【0201】

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

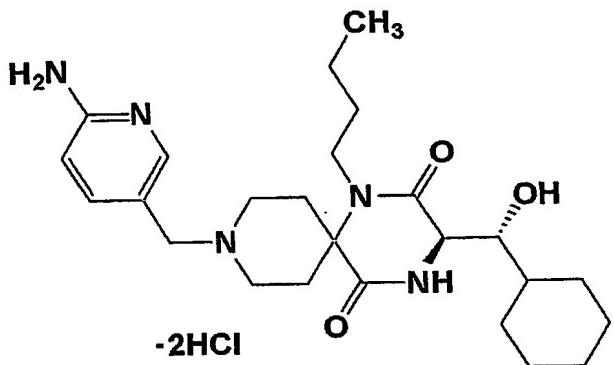
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.58 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56–3.45 (m, 3H), 3.33–3.19 (m, 2H), 2.59–2.35 (m, 3H), 2.14–1.92 (m, 3H), 1.80–1.62 (m, 5H), 1.45–1.15 (m, 6H), 1.00–0.87 (m, 5H)。

実施例2(8)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-アミノピリジン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0202】

## 【化37】



## 【0203】

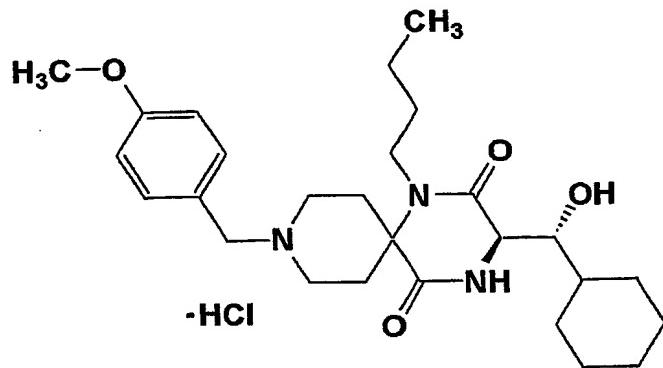
TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.17–8.14 (m, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60–3.45 (m, 3H), 3.37–3.26 (m, 2H), 2.70–2.40 (m, 3H), 2.13–1.91 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.45–1.10 (m, 6H), 1.02–0.87 (m, 2H), 0.95 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H)。

実施例2(9)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-メトキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0204】

## 【化38】



## 【0205】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

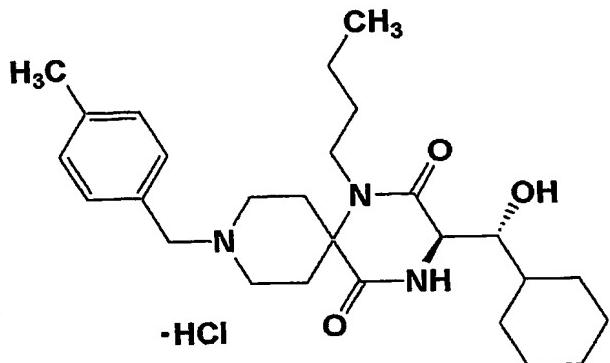
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.56-2.20 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(10)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-メチルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0206】

## 【化39】



## 【0207】

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.08 (m, 5H), 2.56-2.20 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

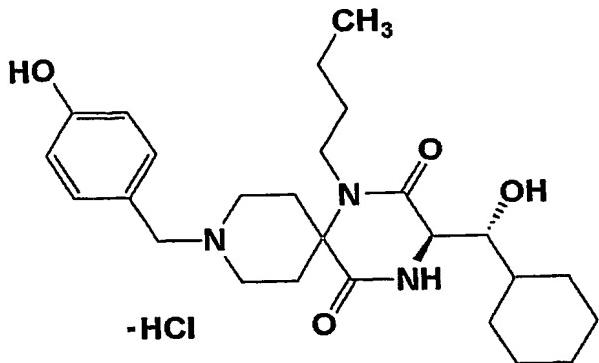
◦

実施例2(11)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-ヒドロキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0208】

## 【化40】



## 【0209】

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

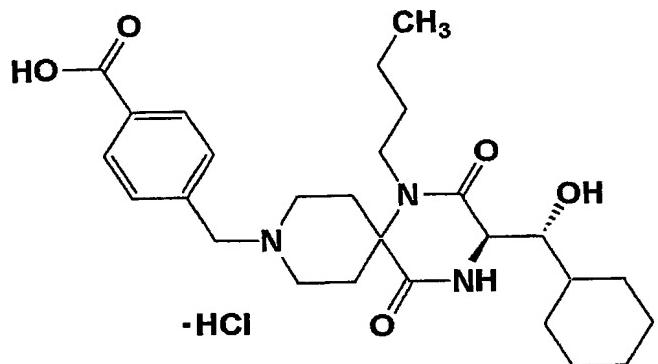
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.30-3.06 (m, 2H), 2.54-1.82 (m, 6H), 1.80-1.58 (m, 5H), 1.48-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(12)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-カルボキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0210】

## 【化41】



## 【0211】

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

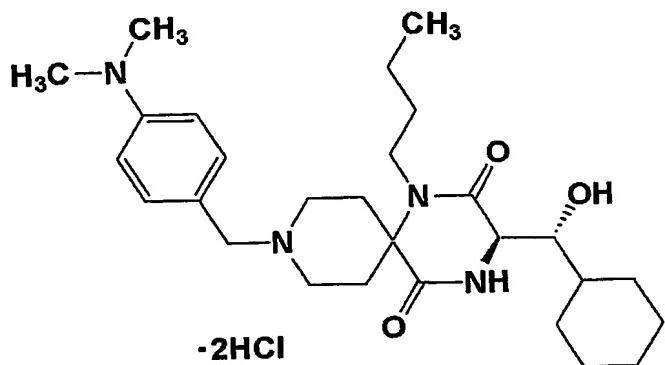
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.38-3.02 (m, 2H), 2.56-1.84 (m, 6H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2 (13)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(N, N-ジメチルアミノ) フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

## 【0212】

## 【化42】



## 【0213】

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

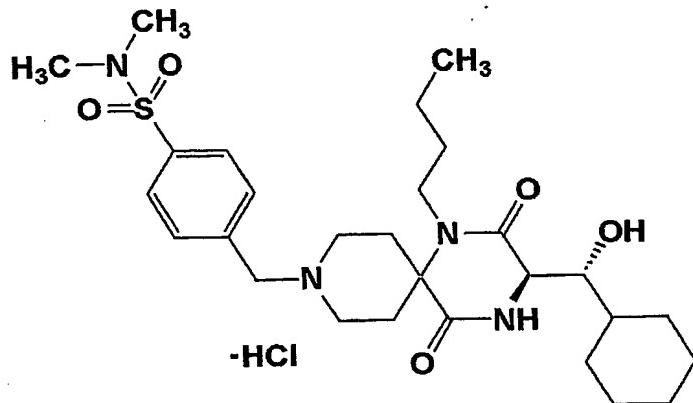
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60–3.38 (m, 3H), 3.36–3.18 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.70–2.38 (m, 3H), 2.16–1.84 (m, 3H), 1.82–1.56 (m, 5H), 1.50–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(14)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(N, N-ジメチルアミノスルホニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0214】

## 【化43】



## 【0215】

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

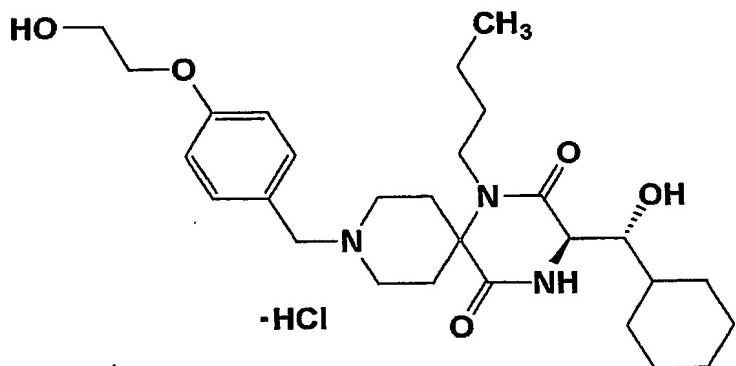
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.91-7.84 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.64-2.36 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.52-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2(15)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0216】

## 【化44】



## 【0217】

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

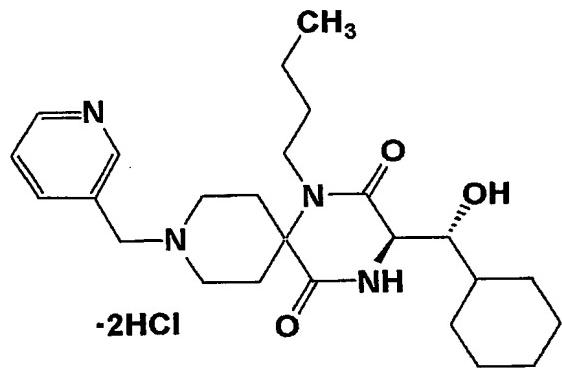
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.58-2.20 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(16)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0218】

## 【化45】



## 【0219】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

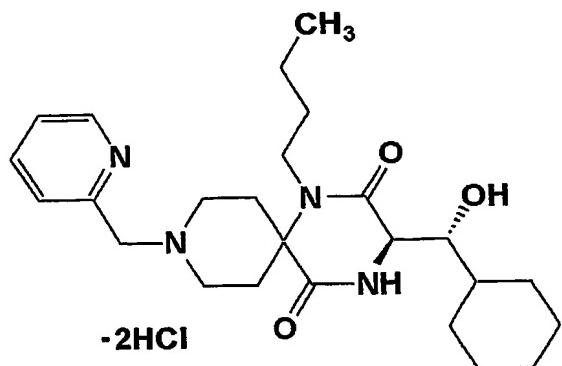
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.24 (s, 1H), 8.97–8.89 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.66–3.18 (m, 5H), 2.84–2.38 (m, 3H), 2.20–1.84 (m, 3H), 1.82–1.56 (m, 5H), 1.52–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(17)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(ピリジン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0220】

## 【化46】



## 【0221】

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

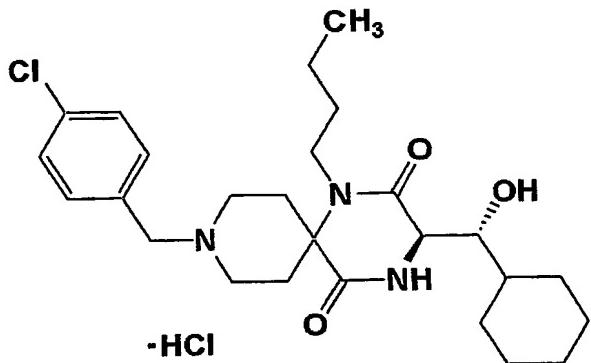
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.81 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.66-3.42 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.72-2.26 (m, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.56-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2(18)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-クロロフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0222】

## 【化47】



## 【0223】

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

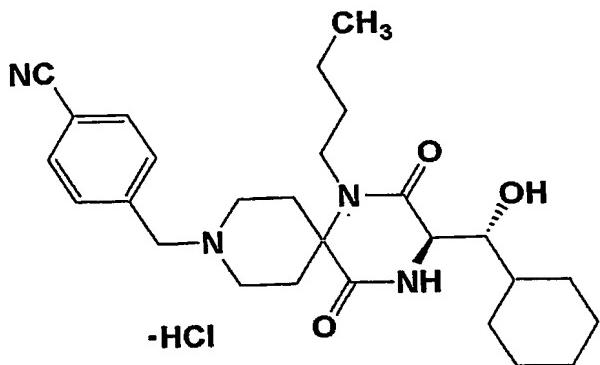
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.58-2.22 (m, 3H), 2.20-1.84 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.52-1.06 (m, 6H), 1.04-0.78 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(19)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-シアノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0224】

## 【化48】



## 【0225】

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

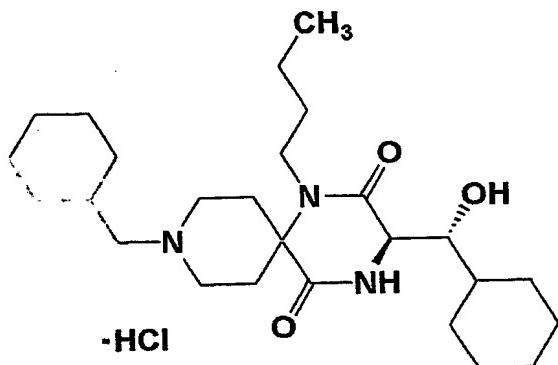
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.18-1.82 (m, 3H), 1.80-1.56 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(20)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-シクロヘキシルメチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0226】

## 【化49】



## 【0227】

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

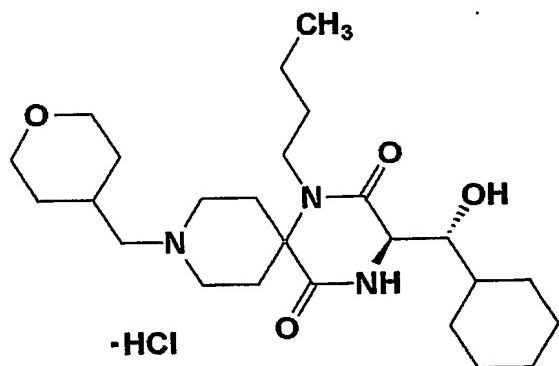
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  4.16 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78-3.40 (m, 4H), 3.38-3.20 (m, 2H), 3.00 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 2H), 2.64-2.26 (m, 3H), 2.20-1.60 (m, 15H), 1.58-0.80 (m, 12H), 0.97 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H)。

実施例2(21)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0228】

【化50】



【0229】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

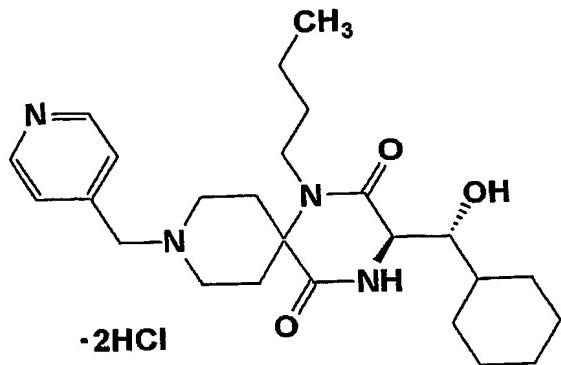
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  4.16 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.06–3.86 (m, 3H), 3.80–3.40 (m, 6H), 3.38–3.16 (m, 2H), 3.06 (d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 2H), 2.66–2.32 (m, 3H), 2.28–1.58 (m, 11H), 1.56–1.06 (m, 8H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H)。

### 実施例2(22)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

【0230】

## 【化51】



## 【0231】

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

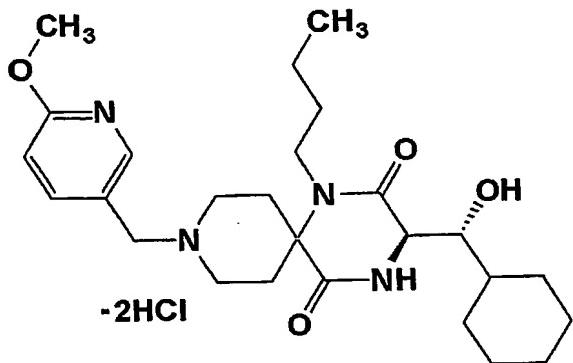
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 8.44 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.66-3.16 (m, 5H), 2.84-2.36 (m, 3H), 2.20-1.84 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(23)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-メトキシピリジン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0232】

## 【化52】



## 【0233】

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル：メタノール=10:1)；

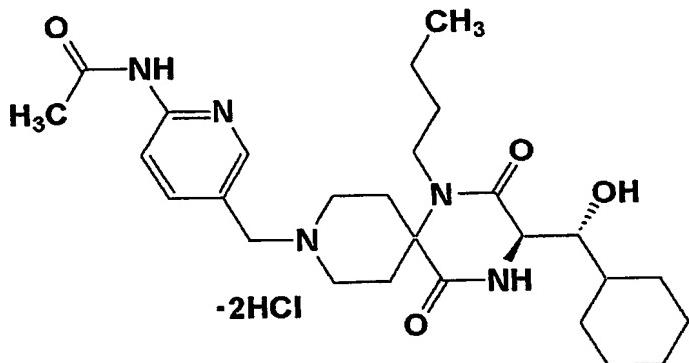
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.50 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.38-3.16 (m, 2H), 2.66-2.40 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.52-1.04 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(24)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-メチルカルボニルアミノピリジン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0234】

〔化 5 3〕



[0235]

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

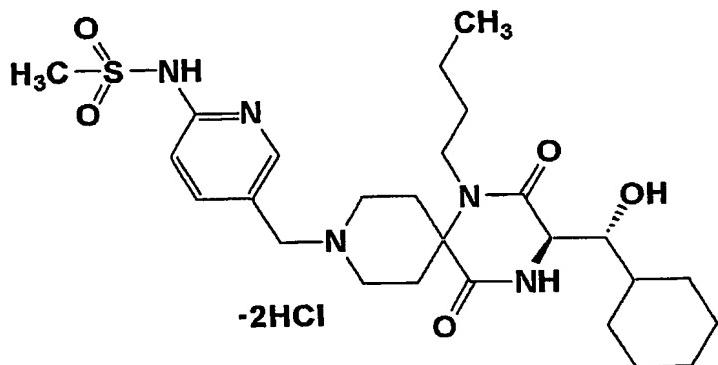
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64–3.40 (m, 3H), 3.38–3.18 (m, 2H), 2.66–2.38 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18–1.84 (m, 3H), 1.82–1.56 (m, 5H), 1.50–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

### 实施例 2 (2 5)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-メチルスルホニルアミノピリジン-5-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

[0236]

【化 5 4】



[0237]

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

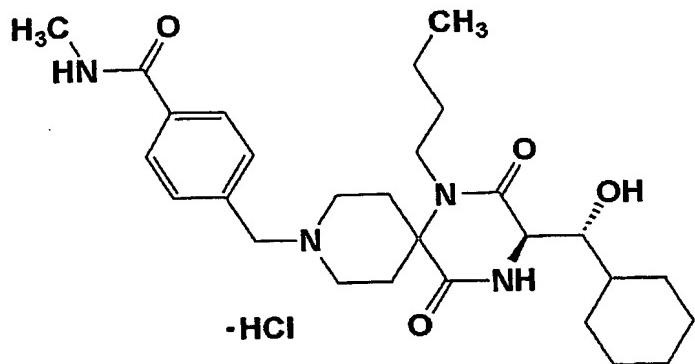
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.38–3.14 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.60–2.24 (m, 3H), 2.22–1.84 (m, 3H), 1.82–1.58 (m, 5H), 1.54–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

## 実施例 2 (26)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0238】

## 【化55】



## 【0239】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

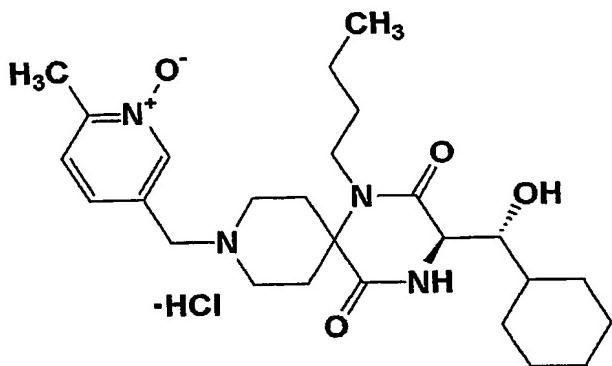
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.7$ , Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.32-3.10 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58-2.24 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(27)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-メチルピリジン-1-オキシド-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0240】

## 【化56】



## 【0241】

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

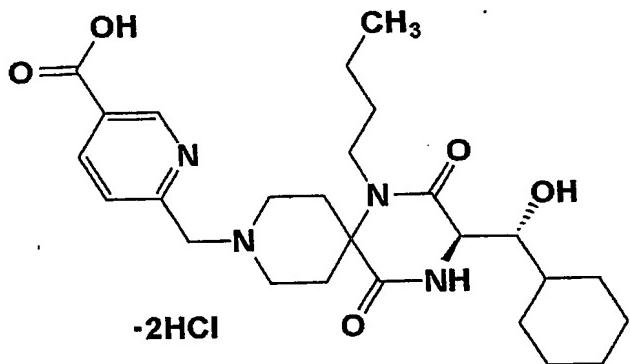
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.00 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1, Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62-3.42 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.20-1.84 (m, 3H), 1.82-1.56 (m, 5H), 1.52-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2(28)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(5-カルボキシピリジン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0242】

## 【化57】



## 【0243】

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

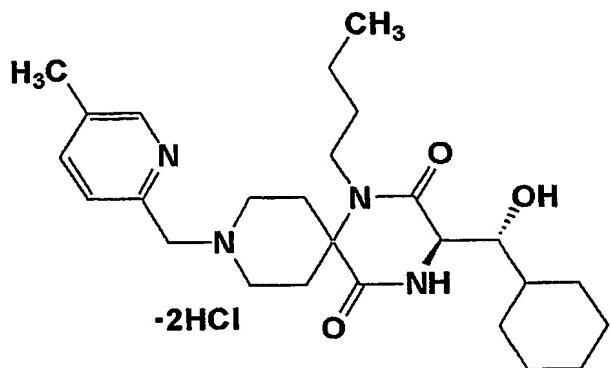
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.61-2.36 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.52-1.14 (m, 6H), 1.12-0.85 (m, 5H)。

実施例2(29)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(5-メチルピリジン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0244】

## 【化58】



## 【0245】

TLC : Rf 0.59 (酢酸エチル:メタノール=4:1) ;

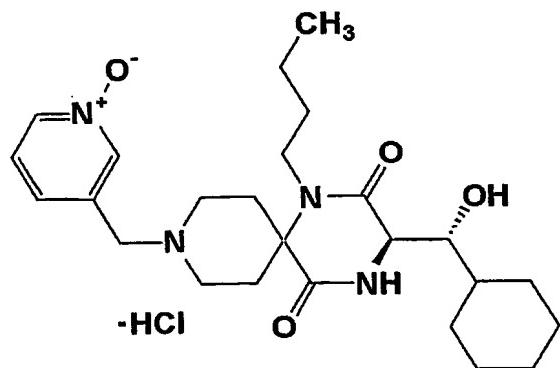
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.77 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 4.64 (br-s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 5H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.45-1.14 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

実施例2(3.0)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(ピリジン-1-オキシド-3-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0246】

## 【化59】



## 【0247】

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

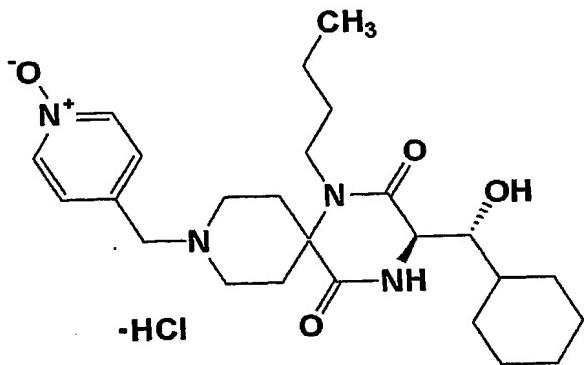
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.98 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 3H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.39-1.14 (m, 6H), 1.00-0.92 (m, 5H)。

実施例2(31)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(ピリジン-1-オキシド-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0248】

## 【化60】



## 【0249】

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

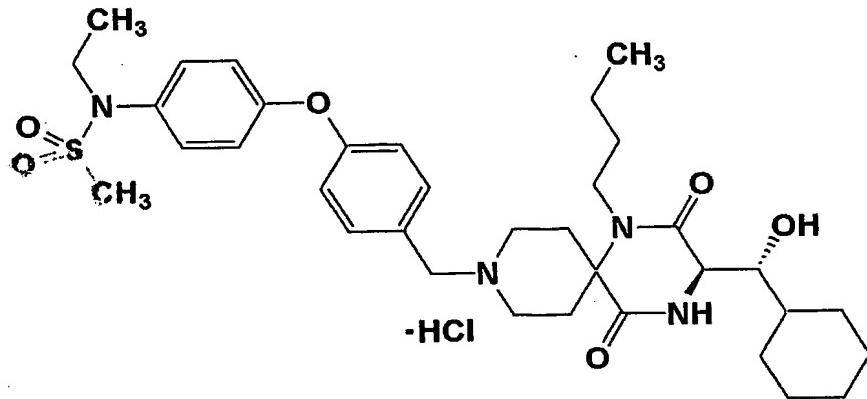
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.59–3.47 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.73–2.42 (m, 3H), 2.13–1.91 (m, 3H), 1.75–1.64 (m, 5H), 1.40–1.14 (m, 6H), 1.00–0.86 (m, 5H)。

実施例2(32)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-(N-エチル-N-メチルスルホニルアミノ)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0250】

## 【化61】



## 【0251】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

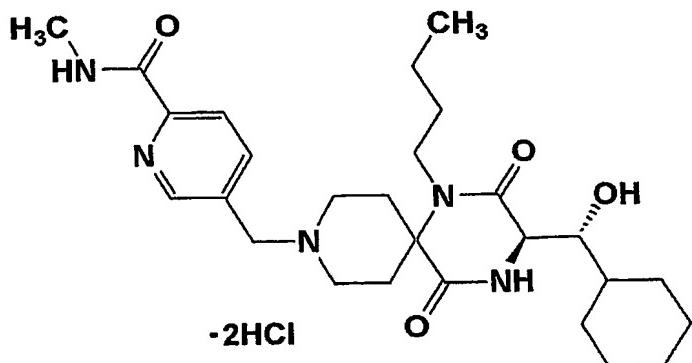
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.72 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.32-3.10 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.58-2.24 (m, 3H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.06 (m, 6H), 1.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(3.3)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-メチルアミノカルボニルピリジン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0252】

## 【化62】



## 【0253】

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

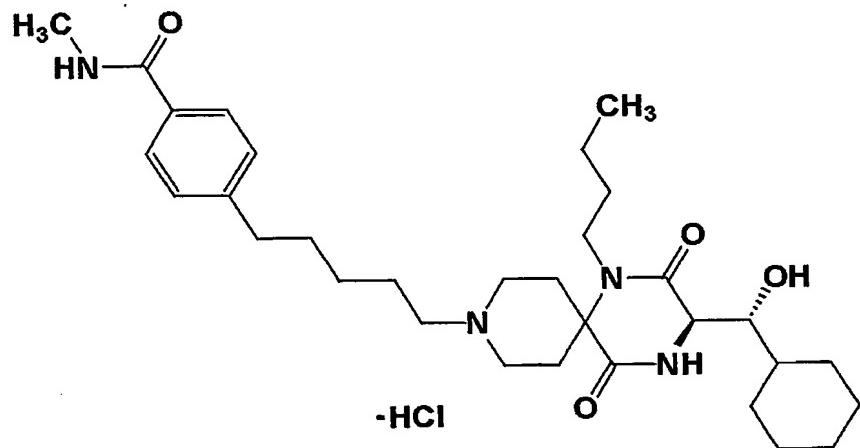
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.32-3.08 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.58-2.24 (m, 3H), 2.20-1.82 (m, 3H), 1.80-1.58 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.78 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2(3.4)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(5-(4-メチルアミノカルボニルフェニル)ペンチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0254】

【化63】



【0255】

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

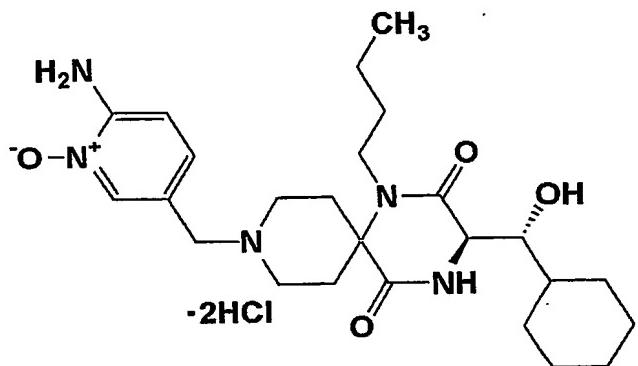
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76–3.42 (m, 4H), 3.36–3.02 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.78–2.64 (m, 2H), 2.58–2.22 (m, 3H), 2.20–1.58 (m, 12H), 1.56–1.06 (m, 9H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 実施例2 (3.5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-アミノピリジン-1-オキシド-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

【0256】

## 【化64】



## 【0257】

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

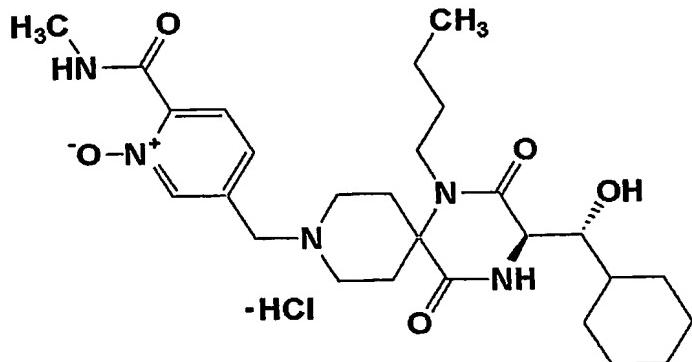
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64–3.42 (m, 3H), 3.40–3.20 (m, 2H), 2.76–2.30 (m, 3H), 2.20–1.84 (m, 3H), 1.82–1.58 (m, 5H), 1.52–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2(3.6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-メチルアミノカルボニルピリジン-1-オキシド-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0258】

## 【化65】



## 【0259】

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

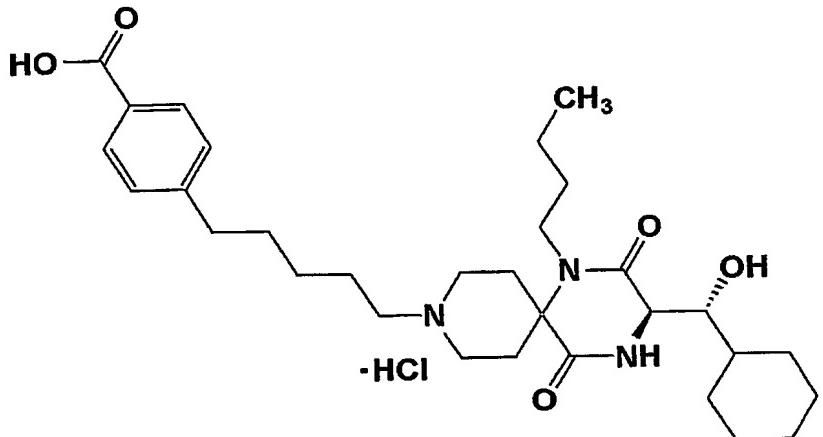
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60–3.42 (m, 3H), 3.32–3.14 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.60–2.28 (m, 3H), 2.20–1.84 (m, 3H), 1.82–1.58 (m, 5H), 1.50–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2(37)

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(5-(4-カルボキシフェニル)ペンチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0260】

## 【化66】



## 【0261】

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

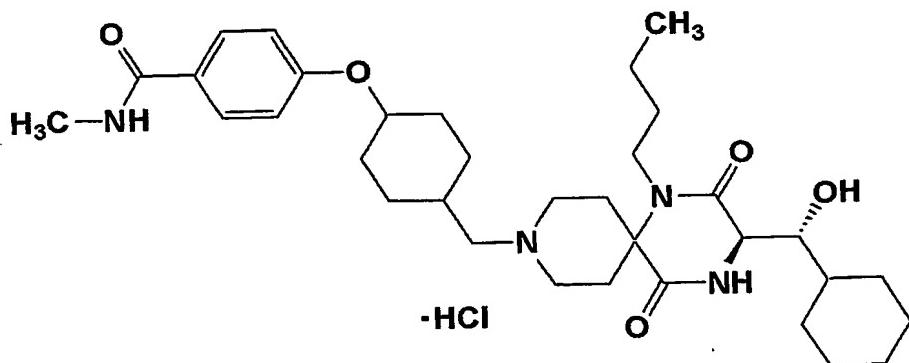
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.78-3.40 (m, 4H), 3.32-3.02 (m, 3H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.56-2.22 (m, 3H), 2.20-1.60 (m, 12H), 1.56-1.06 (m, 9H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2(38)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)シクロヘキシルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0262】

## 【化67】



## 【0263】

TLC : Rf 0.12 (酢酸エチル：メタノール=10:1)；

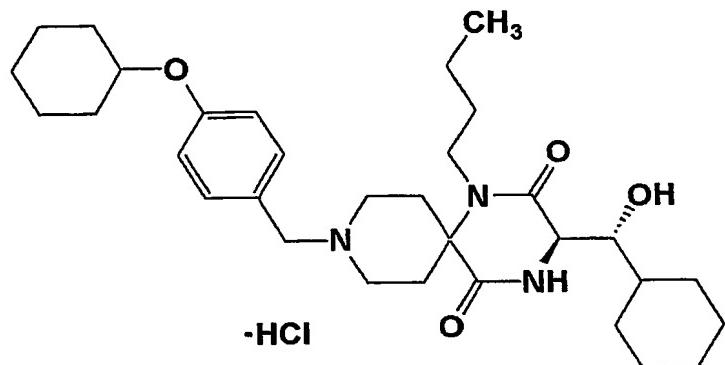
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60-2.41 (m, 3H), 2.24-1.93 (m, 8H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.57-1.19 (m, 10H), 1.00-0.91 (m, 5H)。

実施例2(39)

(3R)-1-(ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-シクロヘキシルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0264】

## 【化68】



## 【0265】

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル：メタノール=10:1)；

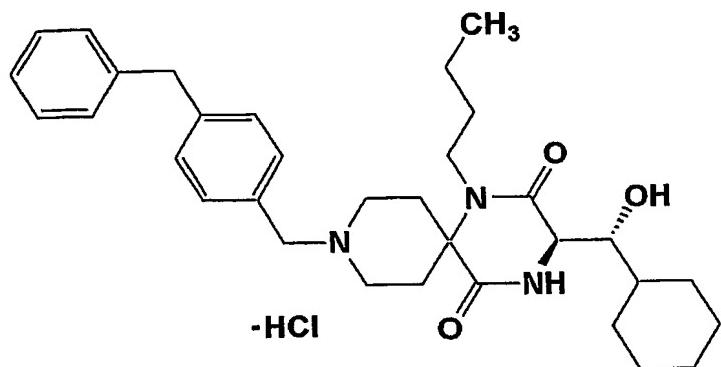
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.53–3.40 (m, 3H), 3.33–3.15 (m, 2H), 2.49–1.95 (m, 8H), 1.85–1.18 (m, 19H), 1.00–0.87 (m, 5H)。

実施例2(40)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-ベンジルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0266】

## 【化69】



## 【0267】

TLC : Rf 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

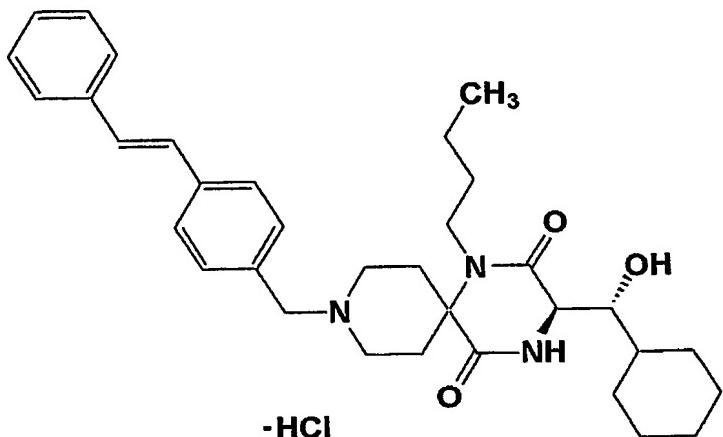
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.29-7.17 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 3H), 3.33-3.14 (m, 2H), 2.47-2.20 (m, 3H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.45-1.15 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

実施例2(41)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-フェニルエテニルフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0268】

【化70】



【0269】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

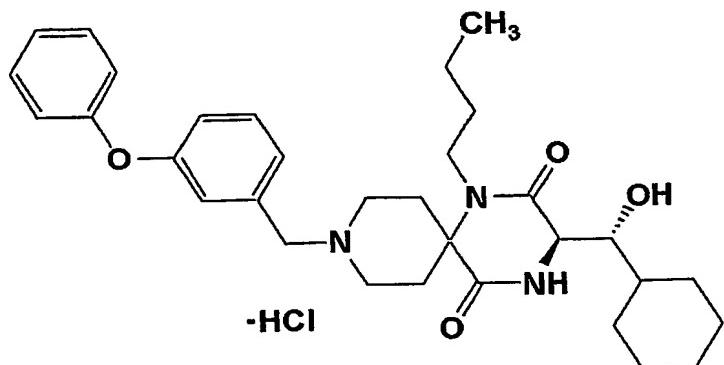
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.76-7.64 (m, 2H), 7.62-7.46 (m, 4H), 7.42-7.16 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H) 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.38-3.10 (m, 2H), 2.60-1.86 (m, 6H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.54-1.08 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例2(42)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(3-フェノキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0270】

## 【化71】



## 【0271】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

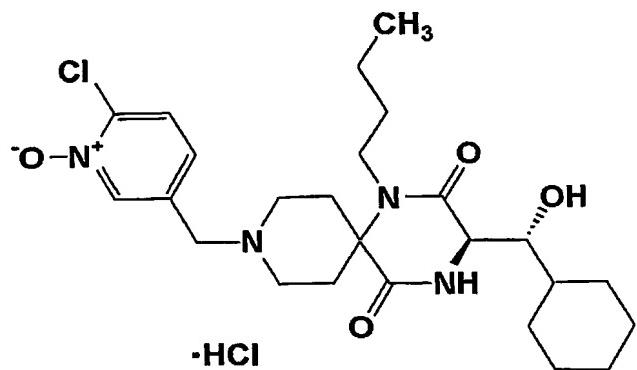
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.50–6.96 (m, 9H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.58–3.36 (m, 3H), 3.30–3.08 (m, 2H), 2.54–1.84 (m, 6H), 1.82–1.58 (m, 5H), 1.54–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (4.3)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(2-クロロピリジン-1-オキシド-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0272】

【化72】



【0273】

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

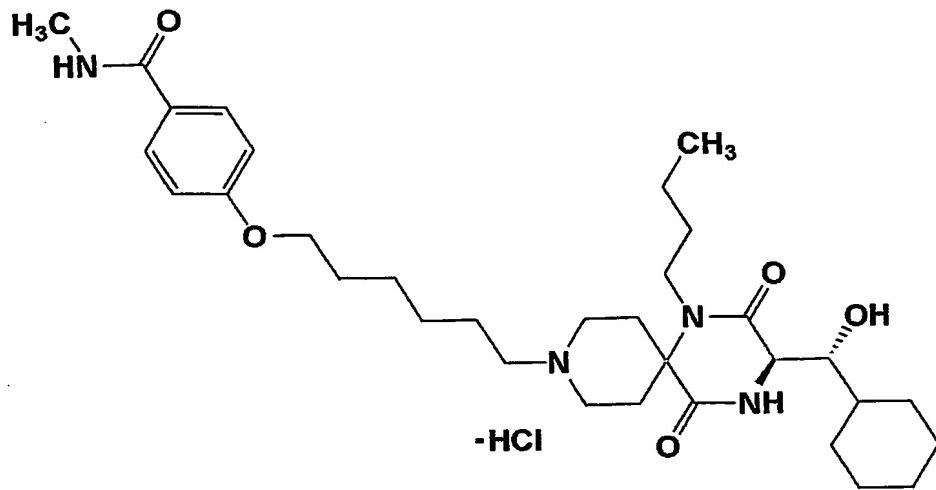
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.76 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.20-1.84 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例2(4.4)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(6-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ヘキシリル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0274】

## 【化73】



## 【0275】

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

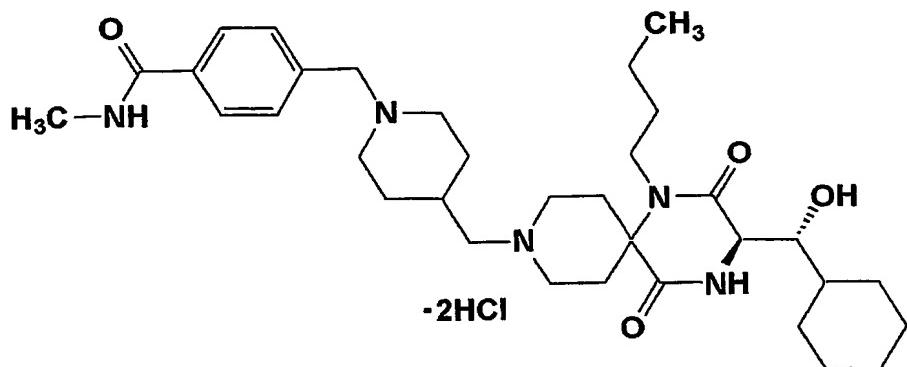
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.78-3.44 (m, 4H), 3.32-3.08 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.20-1.08 (m, 22H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2 (4.5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(1-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0276】

## 【化74】



## 【0277】

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

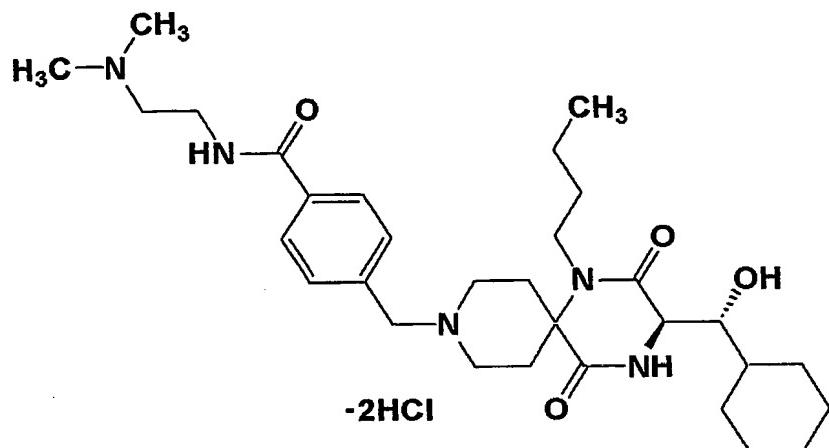
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78-3.22 (m, 11H), 3.18-2.96 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.80-2.38 (m, 3H), 2.36-1.86 (m, 6H), 1.82-1.10 (m, 11H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (4.6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0278】

【化75】



【0279】

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

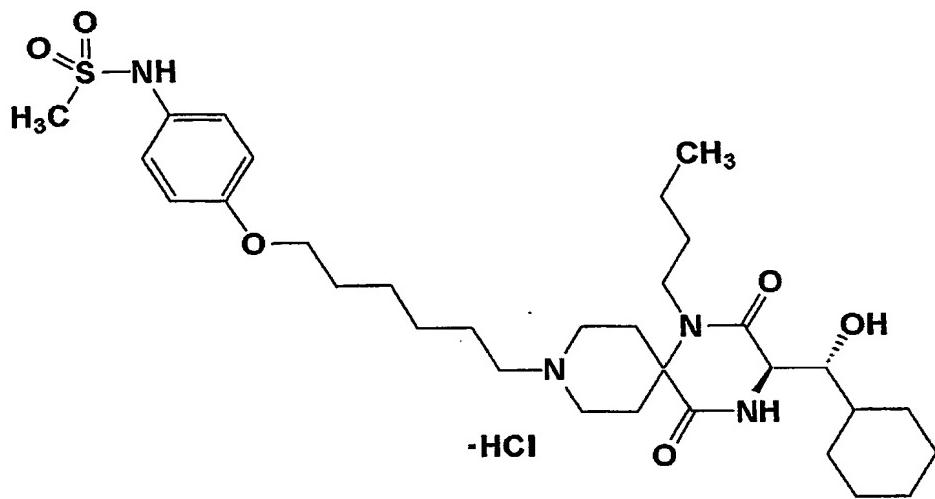
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.84-3.66 (m, 3H), 3.60-3.20 (m, 7H), 2.99 (s, 6H), 2.64-2.36 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例2 (47)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(6-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0280】

## 【化76】



## 【0281】

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

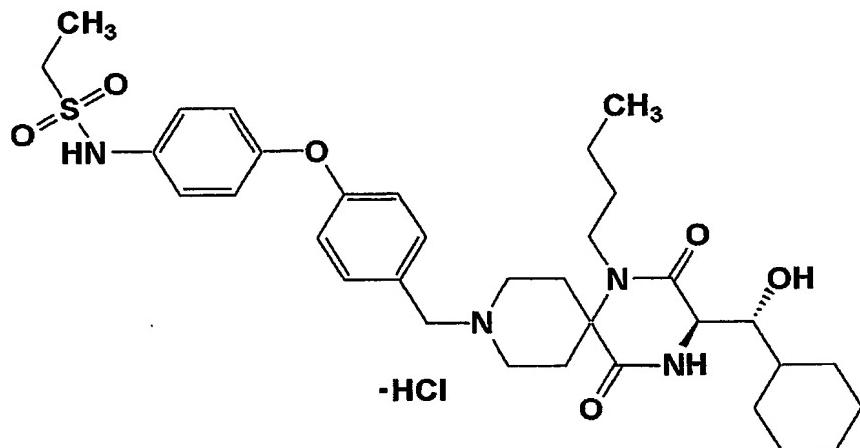
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.60–3.50 (m, 3H), 3.35–3.10 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.60–2.30 (m, 3H), 2.20–1.10 (m, 22H), 1.00–0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2 (4.8)

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-エチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0282】

【化77】



【0283】

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

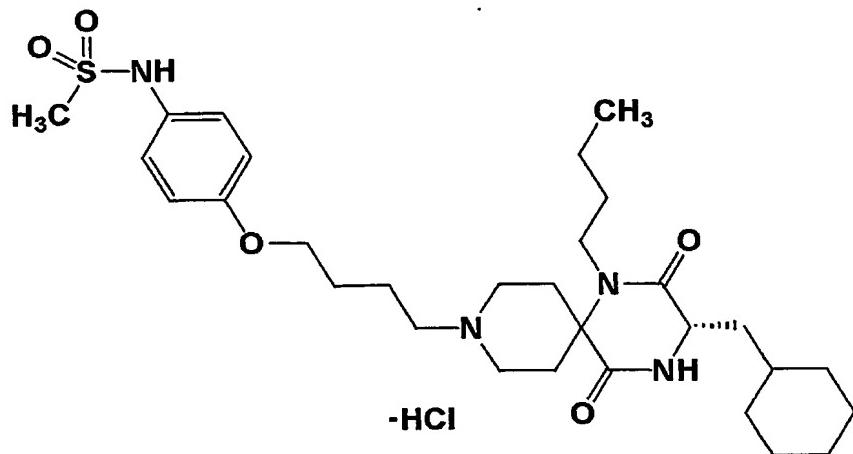
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.58–3.38 (m, 3H), 3.30–3.10 (m, 2H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56–2.20 (m, 3H), 2.18–1.84 (m, 3H), 1.82–1.58 (m, 5H), 1.50–1.06 (m, 6H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例2(49)

(3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシリメチル-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0284】

【化78】



【0285】

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

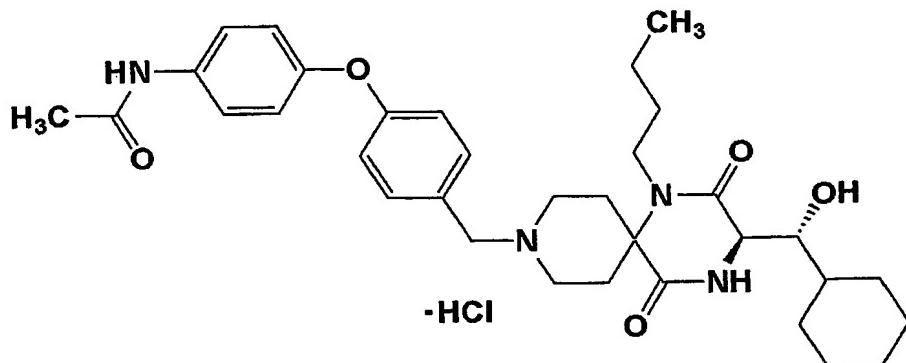
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.07–4.02 (m, 3H), 3.83–3.69 (m, 2H), 3.61–3.57 (m, 2H), 3.45 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.26–3.20 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.60–2.45 (m, 2H), 2.25–1.15 (m, 21H), 1.05–0.90 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 実施例2 (50)

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0286】

## 【化79】



## 【0287】

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

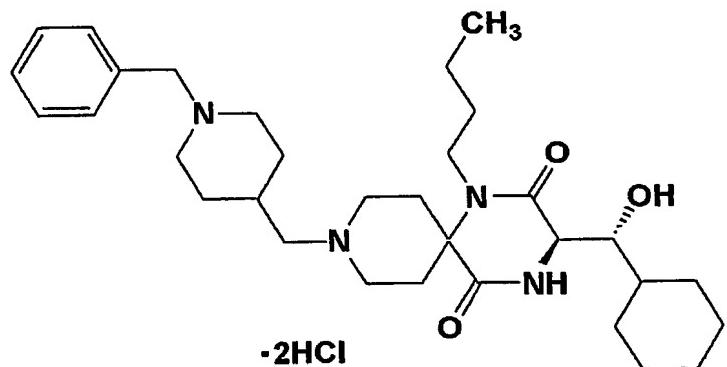
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.59-7.49 (m, 4H), 7.06-6.96 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.52-2.22 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.12-1.88 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.48-1.12 (m, 7H), 1.03-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2 (51)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0288】

## 【化80】



## 【0289】

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

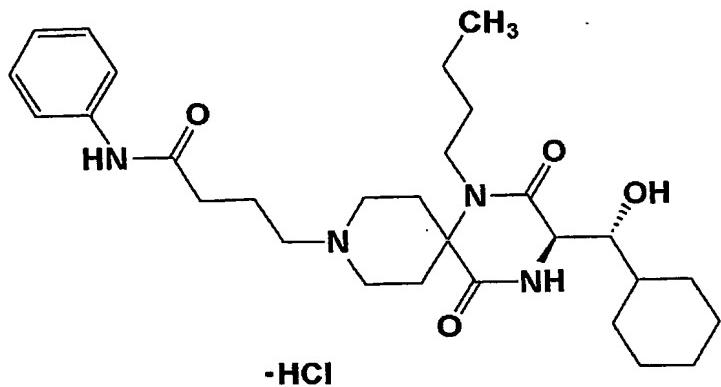
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60–7.42 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.78–3.46 (m, 6H), 3.46–3.22 (m, 2H), 3.16–3.00 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36–2.15 (m, 3H), 2.15–1.86 (m, 3H), 1.82–1.50 (m, 8H), 1.50–1.05 (m, 5H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例2(52)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-フェニルアミノカルボニルプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0290】

## 【化81】



## 【0291】

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

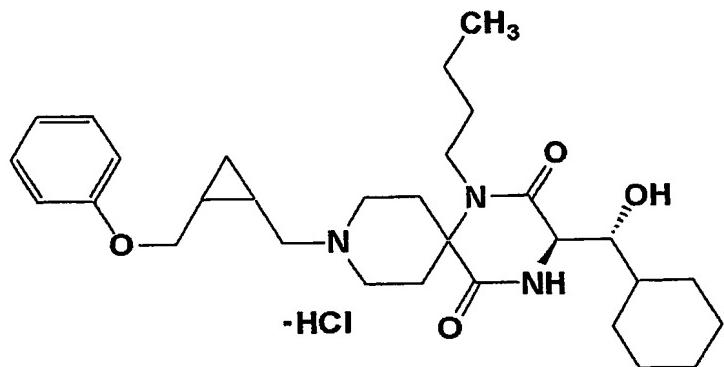
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59–7.52 (m, 2H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.65–3.48 (m, 3H), 3.32–3.12 (m, 4H), 2.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.57–2.27 (m, 3H), 2.24–1.88 (m, 5H), 1.85–1.61 (m, 5H), 1.55–1.08 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (53)

(3R)–1–ブチル–2, 5–ジオキソ–3–((1R)–1–ヒドロキシ–1–シクロヘキシルメチル)–9–(cis–2–フェノキシメチルシクロプロピルメチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0292】

## 【化82】



## 【0293】

TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル：メタノール=9:1)；

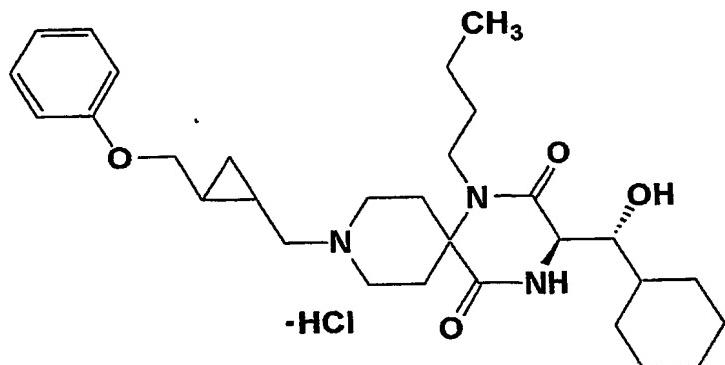
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.26 (dd,  $J = 8.0, 7.0$  Hz, 2H), 6.95–6.90 (m, 3H), 4.34 (dd,  $J = 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.81 (dd,  $J = 10.5, 9.5$  Hz, 1H), 3.74–3.45 (m, 5H), 3.34–3.11 (m, 3H), 2.51–2.31 (m, 3H), 2.17–1.91 (m, 3H), 1.77–1.64 (m, 6H), 1.50–1.11 (m, 8H), 1.00–0.85 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.64 (m, 1H)。

実施例2 (5.4)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(trans-2-フェノキシメチルシクロプロピルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0294】

## 【化83】



## 【0295】

TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

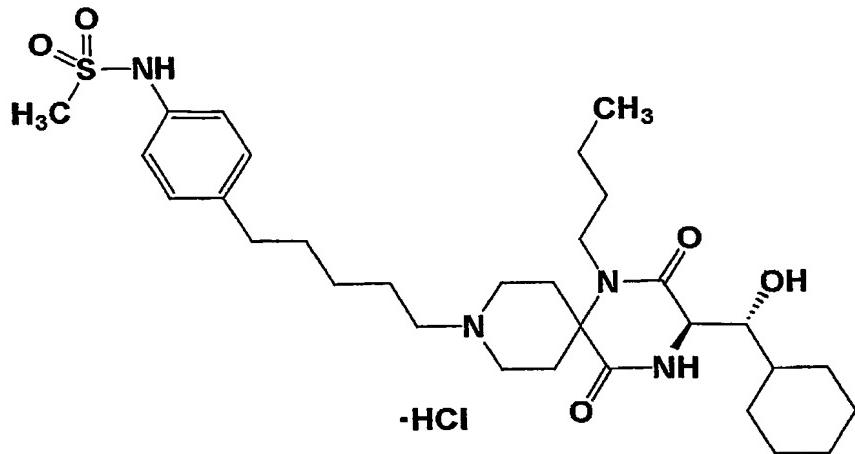
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.25 (dd,  $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 6.94–6.88 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85–3.50 (m, 5H), 3.34–3.16 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.56–2.25 (m, 3H), 2.19–1.90 (m, 3H), 1.82–1.65 (m, 5H), 1.51–1.15 (m, 8H), 1.00–0.87 (m, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 3H), 0.81 (m, 1H)。

実施例2(5.5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(5-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)ペンチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0296】

【化84】



【0297】

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

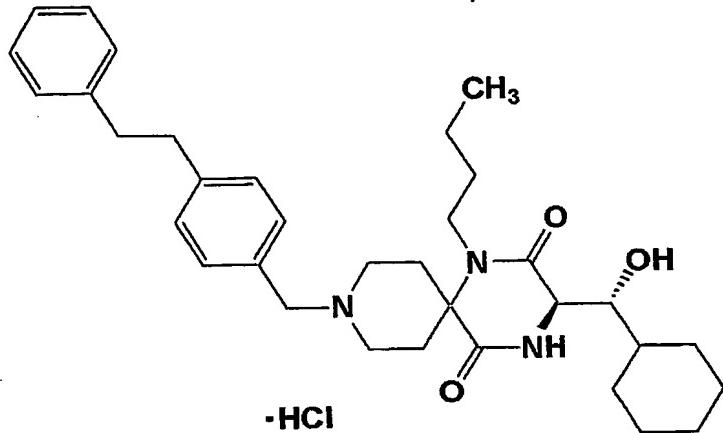
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.16 (s, 4H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.58–3.48 (m, 3H), 3.30–3.20 (m, 2H), 3.14–3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.52–2.40 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.15–1.90 (m, 3H), 1.84–1.62 (m, 9H), 1.48–1.15 (m, 8H), 1.00–0.85 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例2 (56)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(2-フェニルエチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0298】

【化 8 5】



[0299]

TLC : Rf 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

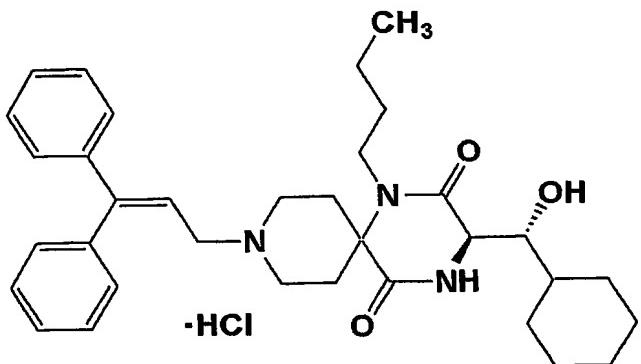
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.15–7.12 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.55–3.35 (m, 3H), 3.30–3.12 (m, 2H), 2.98–2.91 (m, 4H), 2.50–2.20 (m, 3H), 2.14–1.90 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.45–1.15 (m, 6H), 1.00–0.86 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

## 実施例 2 (57)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(3-ジフェニル-2-プロペニル) -1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

〔0300〕

## 【化86】



## 【0301】

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

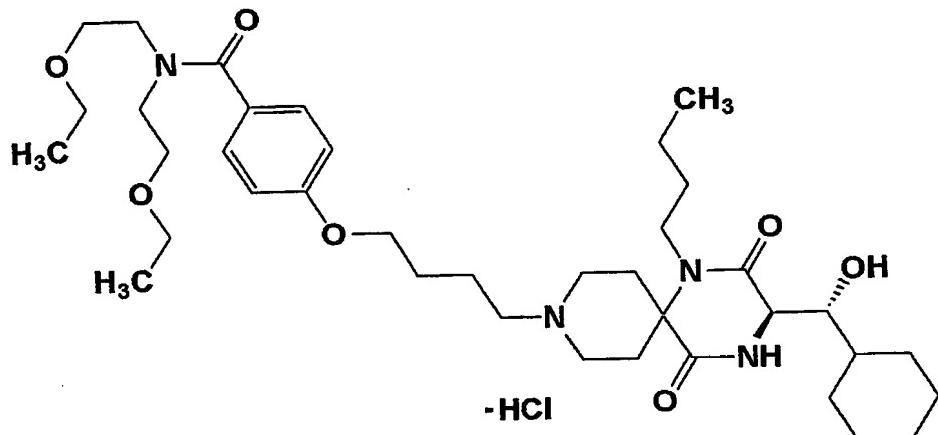
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.50-7.42 (m, 3H), 7.32 (s, 5H), 7.19 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 6.27 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 4.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.85 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 3H), 2.52-2.25 (m, 3H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.45-1.16 (m, 6H), 0.97 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 0.96-0.85 (m, 2H)。

実施例2 (5.8)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-(N, N-ビス(2-エトキシエチル)アミノカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0302】

## 【化87】



## 【0303】

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

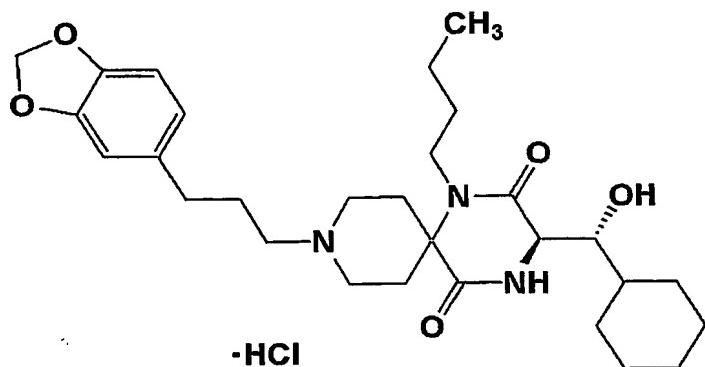
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.38 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.79-3.32 (m, 16H), 3.30-3.12 (m, 4H), 2.56-2.39 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 6H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.49-1.03 (m, 12H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2 (59)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(3-(1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)プロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0304】

【化88】



【0305】

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

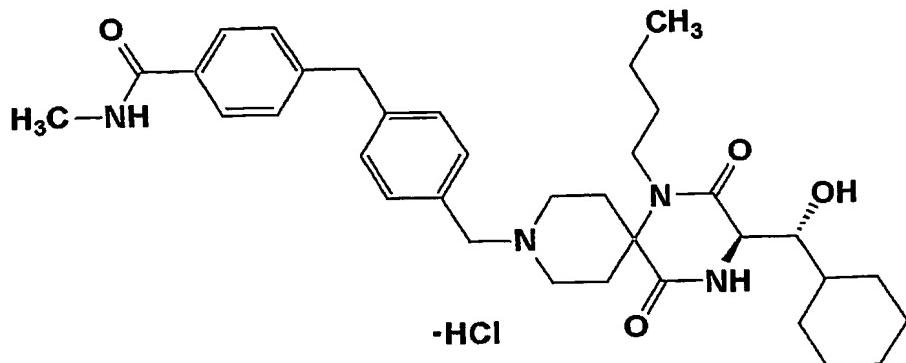
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.76–6.68 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.60–3.45 (m, 3H), 3.33–3.09 (m, 4H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.49–2.26 (m, 3H), 2.15–1.92 (m, 5H), 1.80–1.65 (m, 5H), 1.40–1.14 (m, 6H), 1.00–0.87 (m, 5H)。

### 実施例2 (60)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0306】

## 【化89】



## 【0307】

TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

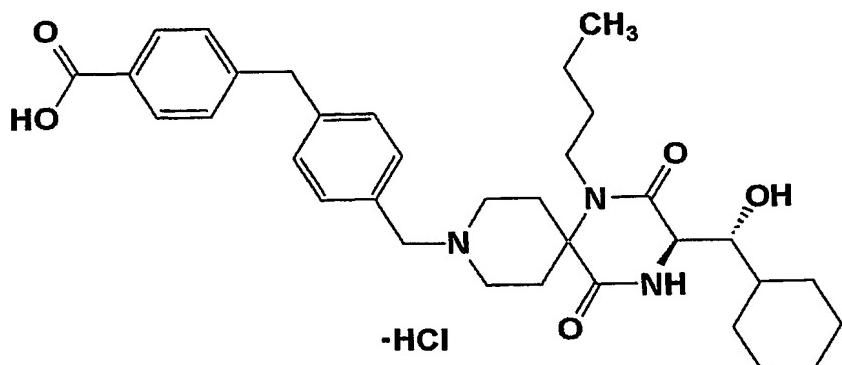
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.47-2.24 (m, 3H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

実施例2(61)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0308】

## 【化90】



## 【0309】

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

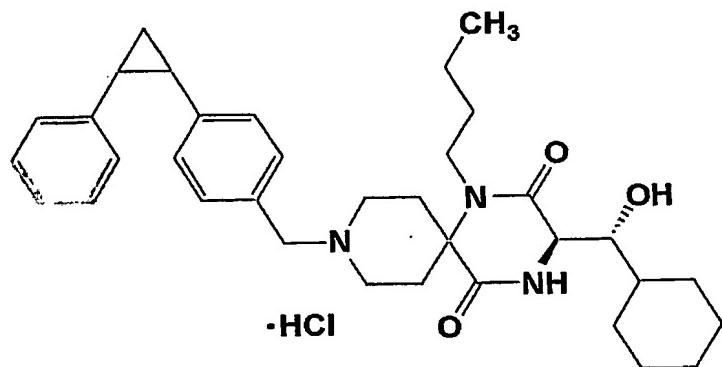
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.49-2.24 (m, 3H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.40-1.18 (m, 6H), 1.00-0.91 (m, 5H)。

実施例2(62)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( $(1R)$ -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(cis-2-フェニルシクロプロピル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0310】

## 【化91】



## 【0311】

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル:メタノール=19:1) ;

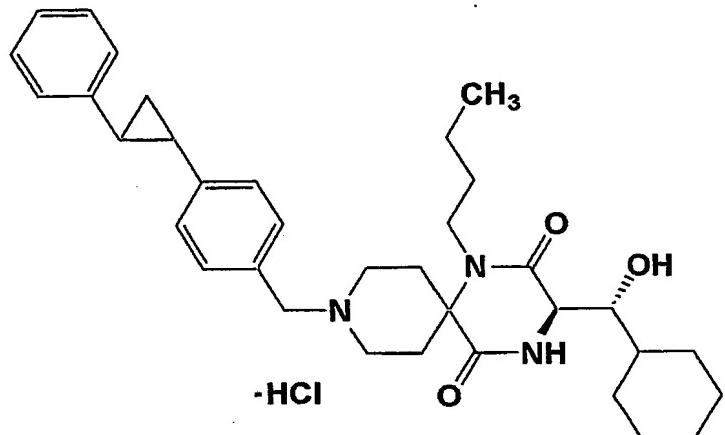
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 2H), 7.03-6.96 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.33-3.08 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.54 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.45-1.10 (m, 6H), 0.99-0.85 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2(6.3)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(trans-2-フェニルシクロプロピル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン  
・塩酸塩

## 【0312】

## 【化92】



## 【0313】

TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル：メタノール=19:1)；

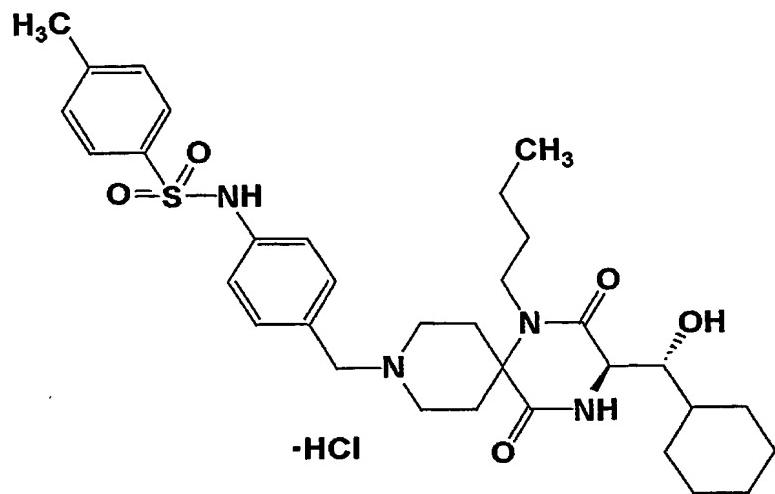
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.30–7.23 (m, 4H), 7.17–7.12 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.53–3.40 (m, 3H), 3.30–3.10 (m, 2H), 2.51–1.85 (m, 6H), 2.20 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.84–1.60 (m, 5H), 1.54–1.45 (m, 2H), 1.45–1.18 (m, 6H), 0.99–0.83 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2 (64)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0314】

## 【化93】



## 【0315】

TLC : Rf 0.76 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

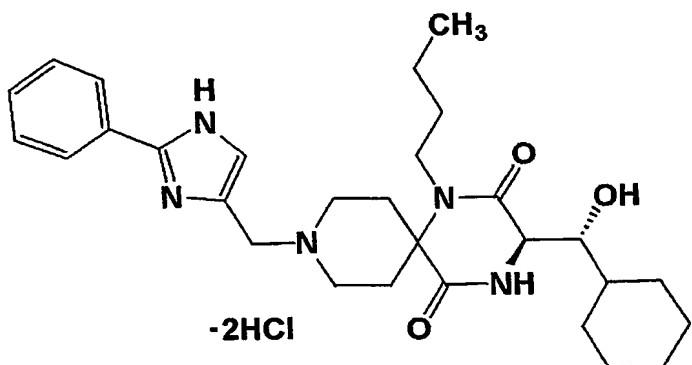
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.69 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.48-2.18 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.48-1.10 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2(65)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-フェニルイミダゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0316】

## 【化94】



## 【0317】

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

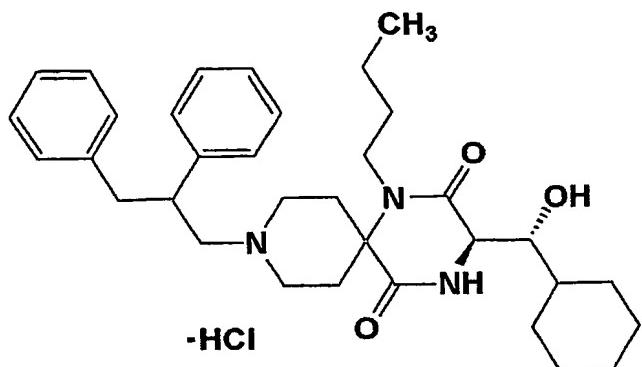
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.00-7.95 (m, 3H), 7.72-7.65 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.73-2.51 (m, 3H), 2.17-1.92 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.45-1.14 (m, 6H), 1.00-0.85 (m, 5H)。

実施例2 (66)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2,3-ジフェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0318】

## 【化95】



## 【0319】

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル：メタノール=19:1)；

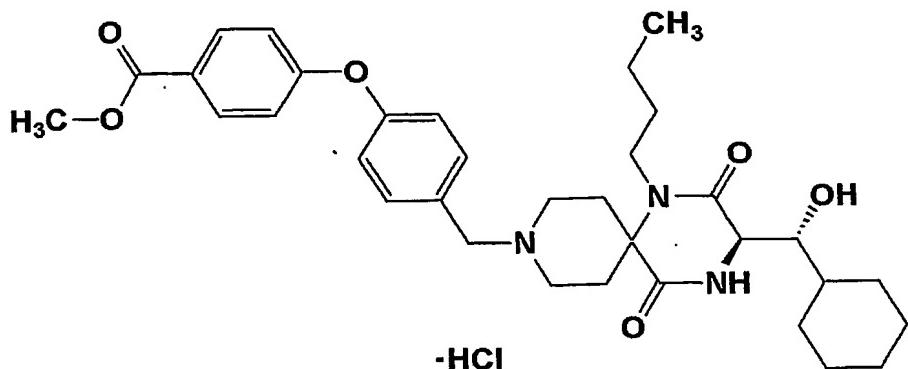
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.37-7.24 (m, 5H), 7.24-7.10 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.62-3.35 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.18-2.95 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.44-1.89 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.45-1.10 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 5H)。

実施例2(67)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0320】

## 【化96】



## 【0321】

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

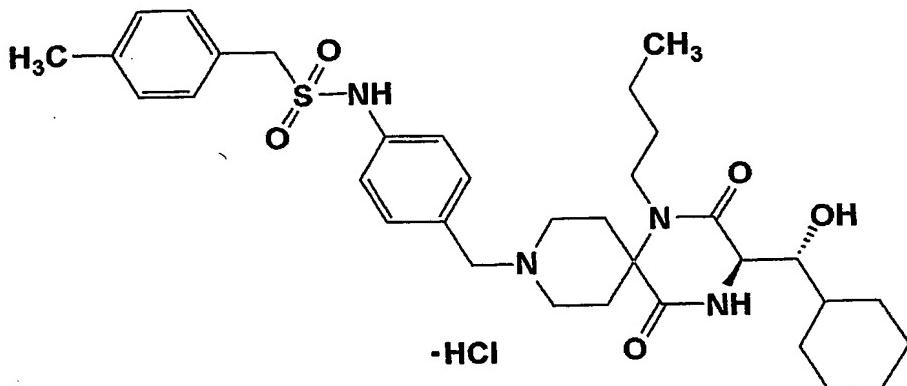
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.62–3.37 (m, 3H), 3.33–3.15 (m, 2H), 2.65–2.28 (m, 3H), 2.18–1.84 (m, 3H), 1.83–1.55 (m, 5H), 1.53–1.07 (m, 6H), 1.07–0.77 (m, 5H)。

実施例2(68)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルベンジルスルホニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0322】

## 【化97】



## 【0323】

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

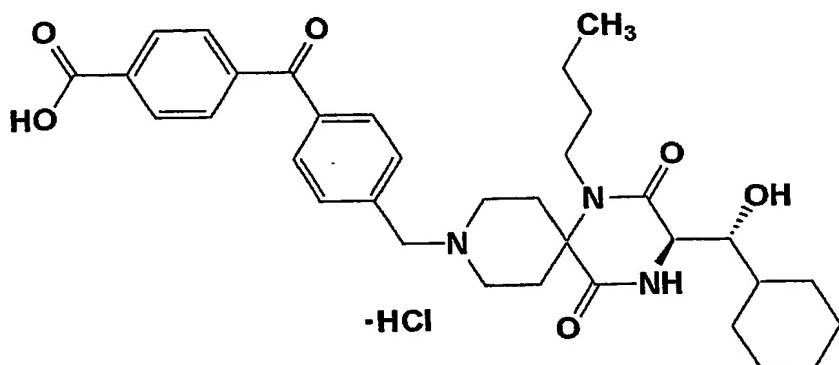
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.24 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.14 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.25 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(69)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0324】

## 【化98】



## 【0325】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

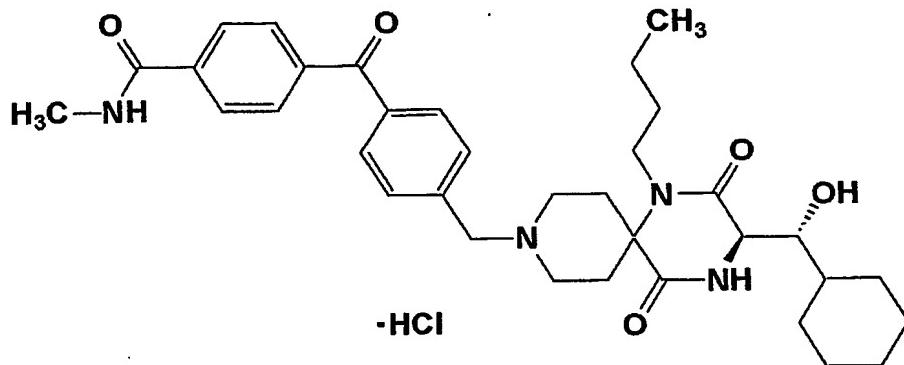
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.17 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.90 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.87 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.76 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 4.49 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.61-3.43 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.62-2.28 (m, 3H), 2.20-1.87 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.55-1.08 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H)。

実施例2 (70)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0326】

## 【化99】



## 【0327】

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.19-1.87 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.54-1.08 (m, 6H), 1.05-0.79 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

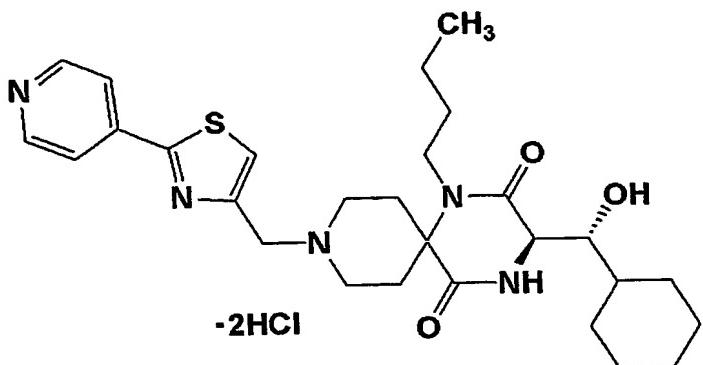
。

実施例2(71)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-(ピリジン-4-イル)-1, 3-チアゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0328】

## 【化100】



## 【0329】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

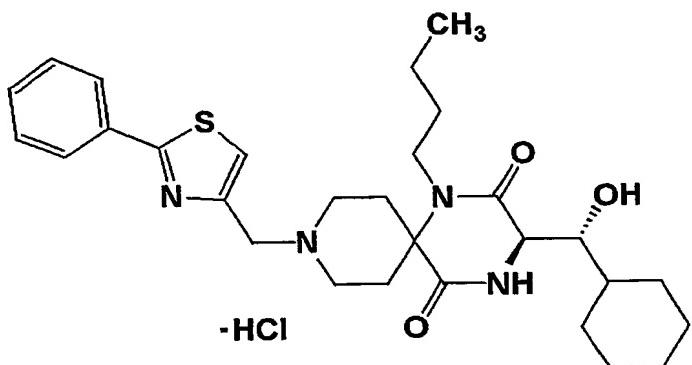
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.95 (brd,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 8.65 (brd,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.20–4.06 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.94–3.80 (m, 1H), 3.66–3.48 (m, 3H), 3.38–3.22 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.53–2.42 (m, 2H), 2.18–1.88 (m, 3H), 1.81–1.60 (m, 5H), 1.50–1.08 (m, 6H), 1.02–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2(72)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0330】

## 【化101】



## 【0331】

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

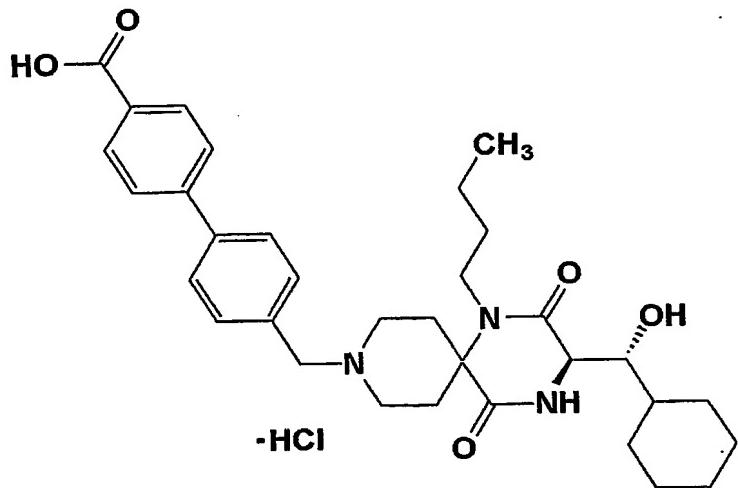
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04–7.98 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.66–3.46 (m, 3H), 3.33–3.13 (m, 1H), 3.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.60–2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.08–1.90 (m, 2H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(73)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0332】

## 【化102】



## 【0333】

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

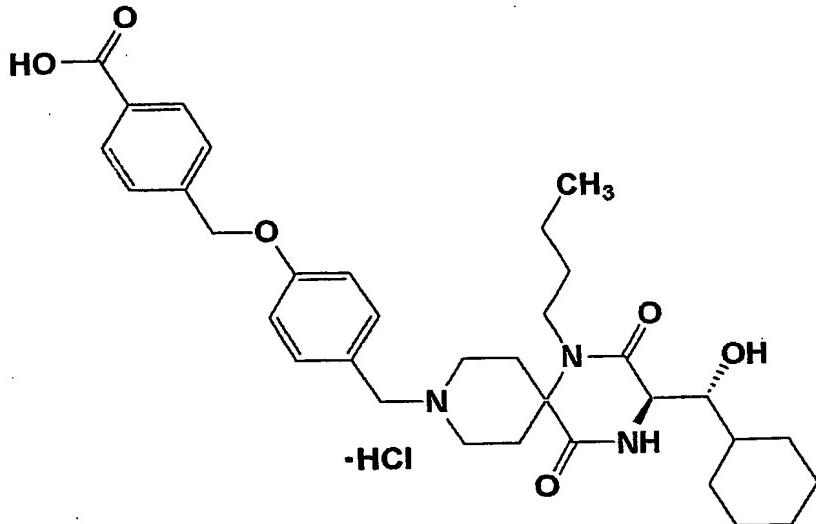
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60–3.42 (m, 3H), 3.30–3.10 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.55–2.24 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.08–1.86 (m, 2H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.50–1.08 (m, 6H), 1.02–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2 (74)

(3R) - 1-ブチル - 2, 5-ジオキソ - 3 - ((1R) - 1-ヒドロキシ - 1-シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシフェニルメチルオキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0334】

## 【化103】



## 【0335】

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.51-2.18 (m, 3H), 2.17-1.87 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.50-1.09 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

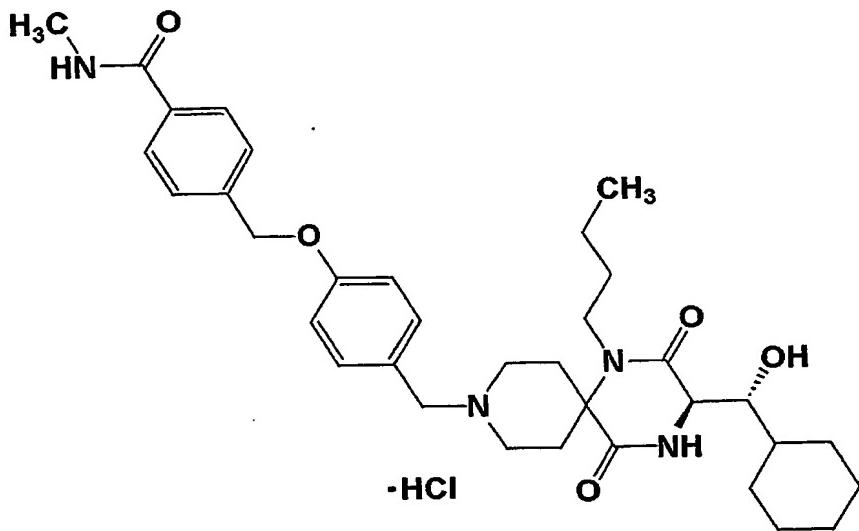
。

実施例2 (75)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩

## 【0336】

## 【化104】



## 【0337】

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

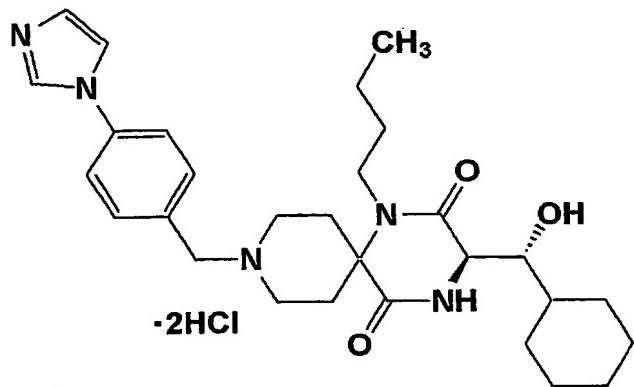
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59-3.37 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.54-2.20 (m, 3H), 2.16-1.86 (m, 3H), 1.83-1.59 (m, 5H), 1.54-1.12 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2(76)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(イミダゾール-1-イル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0338】

## 【化105】



## 【0339】

TLC : Rf 0.75 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

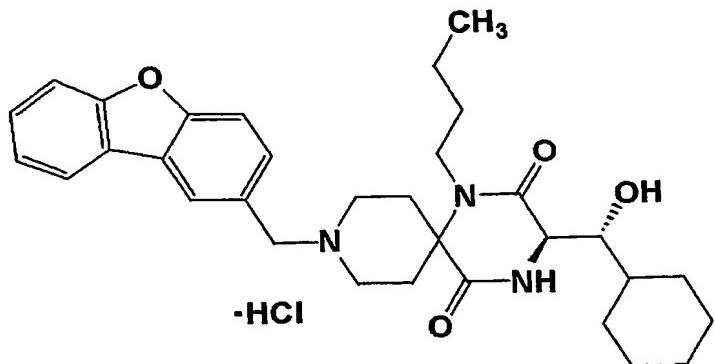
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00–7.84 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.64–3.41 (m, 3H), 3.40–3.20 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.7–2.2 (m, 3H), 2.16–1.88 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.48–1.10 (m, 6H), 1.02–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2(77)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(ジベンゾ[b, d]フラン-2-イル)メチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0340】

## 【化106】



## 【0341】

TLC : Rf 0.83 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

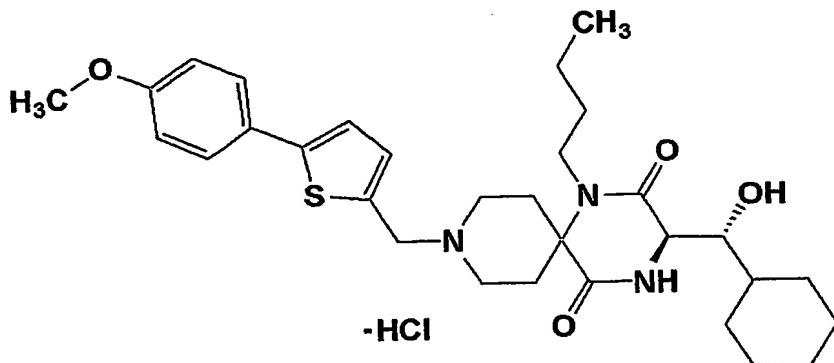
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.29 (s, 1H), 8.10 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.72-7.36 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.34-3.10 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.60-2.22 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.88 (m, 5H)。

実施例2(78)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(5-(4-メトキシフェニル)チオフェン-2-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0342】

## 【化107】



## 【0343】

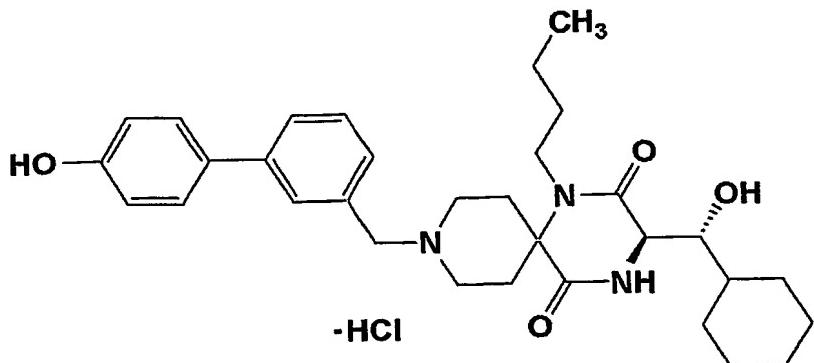
TLC : Rf 0.88 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.97 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.62–3.40 (m, 3H), 3.38–3.09 (m, 1H), 3.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.58–2.20 (m, 3H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.08–1.88 (m, 2H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.48–1.12 (m, 6H), 1.02–0.86 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(79)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-(4-ヒドロキシフェニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0344】

## 【化108】



## 【0345】

TLC : Rf 0.80 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

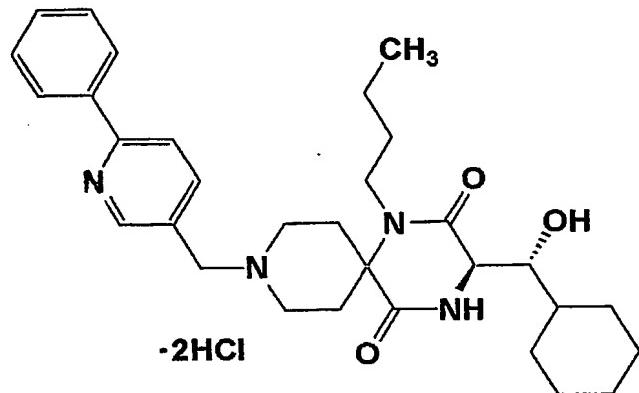
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86-7.64 (m, 2H), 7.58-7.36 (m, 4H), 6.94-6.80 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.38-3.00 (m, 2H), 2.56-2.16 (m, 3H), 2.16-1.84 (m, 3H), 1.82-1.59 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(80)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-フェニルピリジン-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0346】

【化109】



【0347】

TLC : Rf 0.93 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

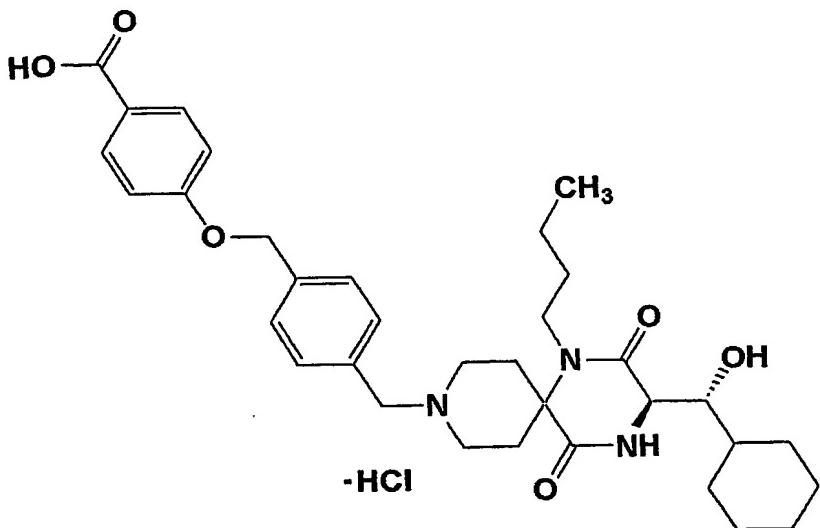
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9.13 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.08-7.90 (m, 2H), 7.76-7.60 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.60-3.26 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)。

### 実施例2 (81)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0348】

## 【化110】



## 【0349】

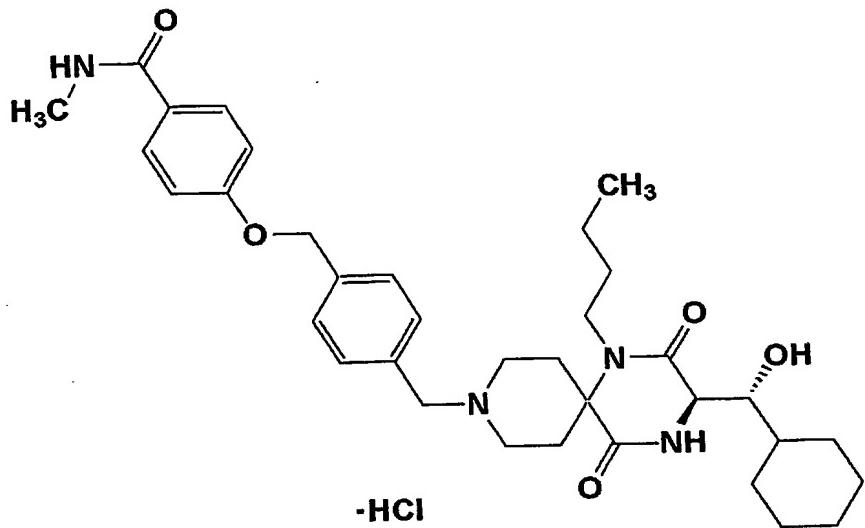
TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.60 (s, 4H), 7.05 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59-3.39 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.56-2.22 (m, 3H), 2.17-1.86 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.05-0.79 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(82)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0350】

## 【化111】



## 【0351】

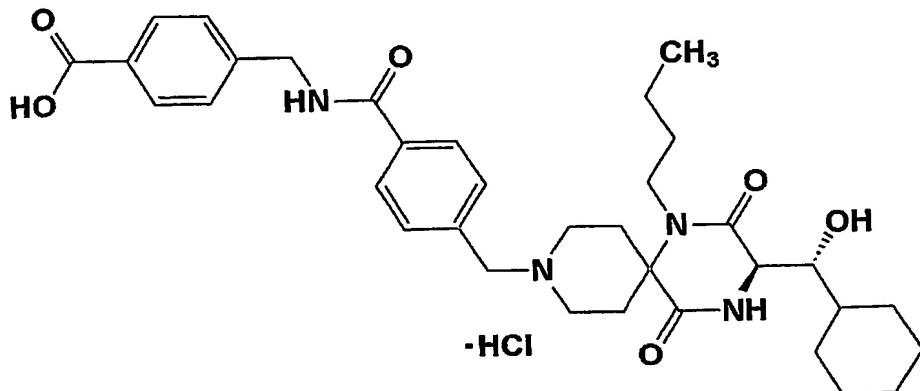
TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.59 (s, 4H), 7.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.39 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.56-2.24 (m, 3H), 2.17-1.86 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.55-1.12 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(83)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0352】

## 【化112】



## 【0353】

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

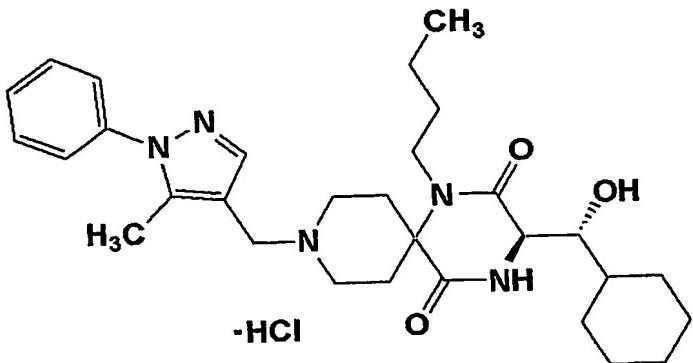
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04–7.95 (m, 4H), 7.72–7.64 (m, 2H), 7.45 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.58–3.40 (m, 3H), 3.38–3.22 (m, 1H), 3.25 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.54–2.26 (m, 3H), 2.18–1.88 (m, 3H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.48–1.10 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(84)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0354】

## 【化113】



## 【0355】

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

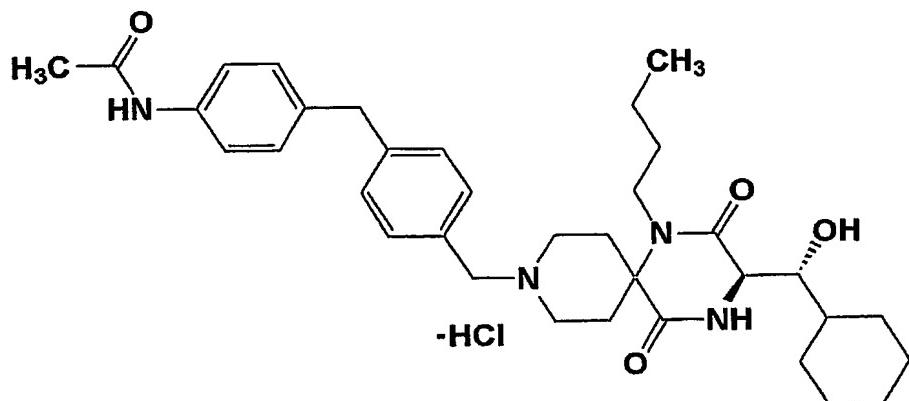
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.87 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 1H), 3.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.60-2.32 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21-1.90 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 5H), 1.52-1.10 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2 (85)

(3R)-1-(ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0356】

【化114】



[0357]

TLC : Rf 0.46(塩化メチレン:メタノール=10:1);

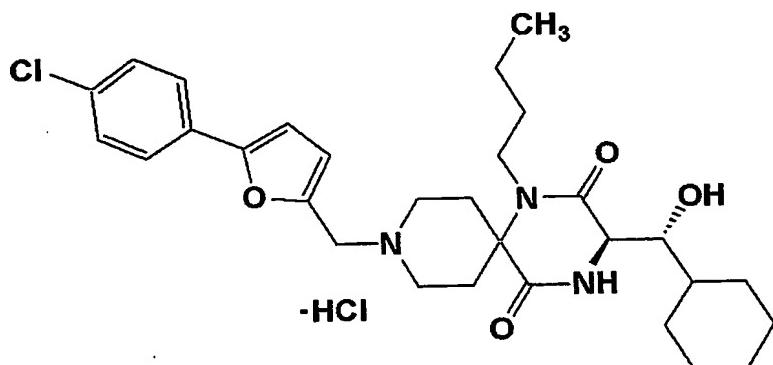
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45–7.42 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.53–3.42 (m, 3H), 3.26–3.11 (m, 2H), 2.47–1.92 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.80–1.65 (m, 5H), 1.45–1.14 (m, 6H), 1.00–0.91 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

### 寒施例2 (8.6)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(5-(4-クロロフェニル) フラン-2-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

[0358]

## 【化115】



## 【0359】

TLC : Rf 0.90 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

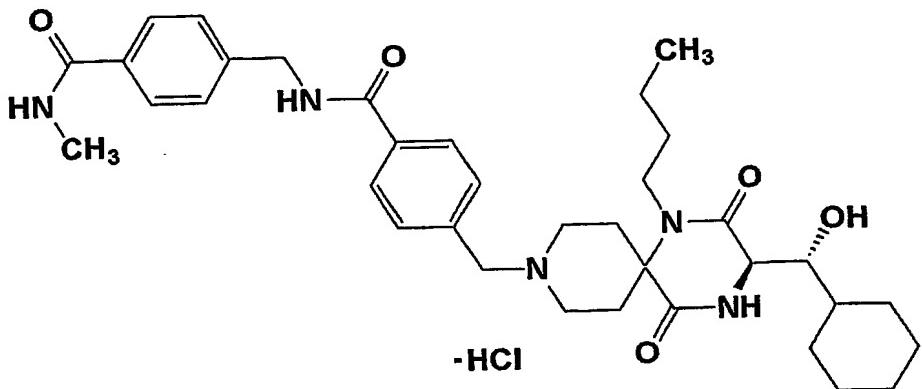
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.75 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.38-3.10 (m, 1H), 3.25 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.58-2.44 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.08-0.88 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2 (87)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0360】

## 【化116】



## 【0361】

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

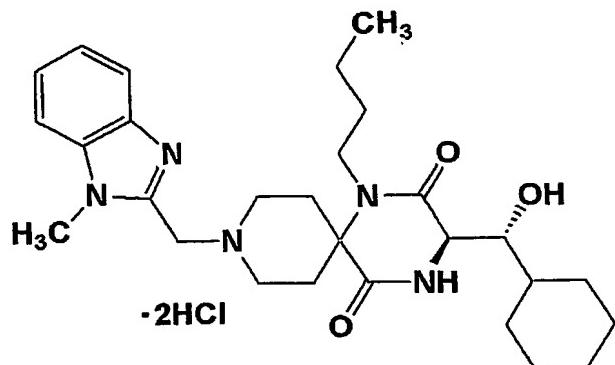
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.93 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (brd, J = 6.9 Hz, 2H), 7.60 (brd, J = 6.9 Hz, 2H), 7.43 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.14 (brs, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.55-3.10 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.41-2.15 (m, 3H), 2.04-1.83 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.48-1.10 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(88)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0362】

## 【化117】



## 【0363】

TLC : Rf 0.79 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

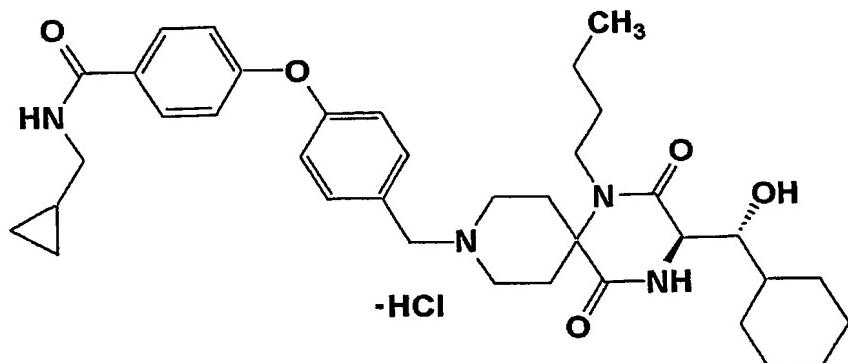
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.00-7.86 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 4.23 (m, 3H), 4.16 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 2H), 3.27 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 2.80-2.42 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.46-1.08 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2(89)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0364】

## 【化118】



## 【0365】

TLC : Rf 0.75 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

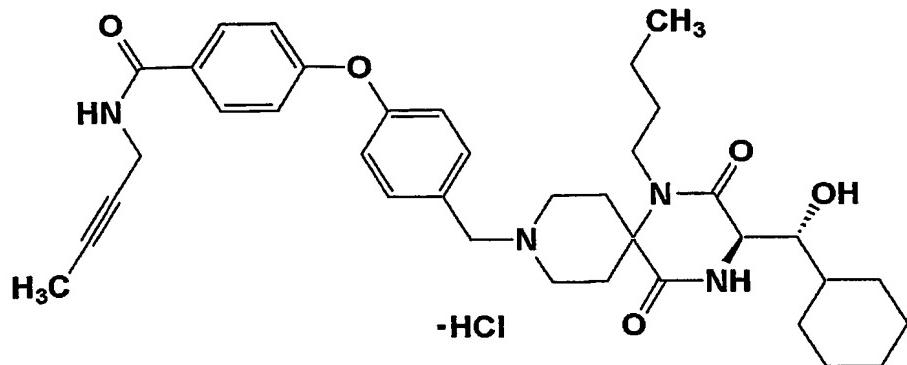
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60–3.37 (m, 3H), 3.34–3.12 (m, 4H), 2.56–2.24 (m, 3H), 2.18–1.86 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.50–0.80 (m, 9H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.56–0.48 (m, 2H), 0.33–0.24 (m, 2H)。

実施例2(90)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-(2-ブチニルアミノカルボニル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0366】

## 【化119】



## 【0367】

TLC : Rf 0.77 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

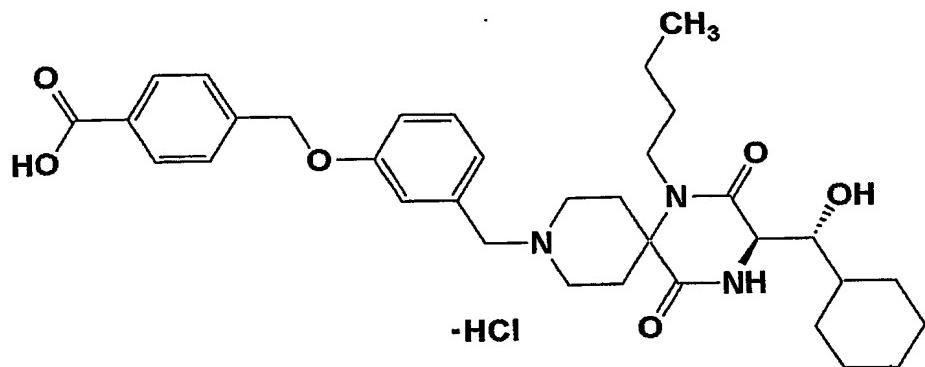
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.08 (q,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 3H), 3.34-3.10 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.79 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2 (91)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(3-(4-カルボキシフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0368】

## 【化120】



## 【0369】

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

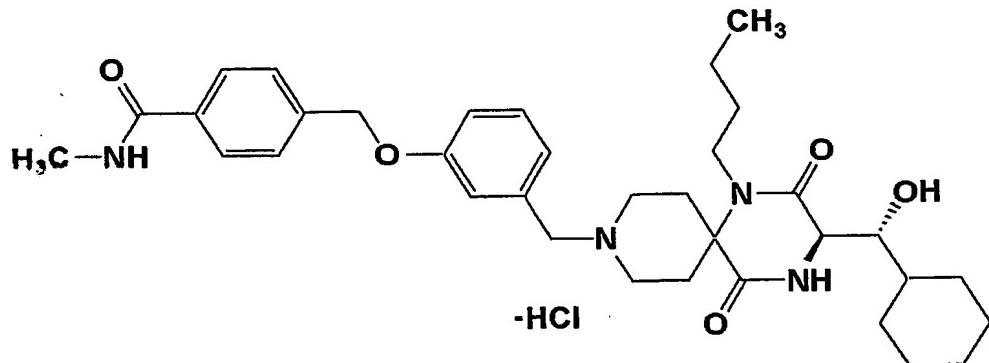
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.28–7.18 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.60–3.14 (m, 5H), 2.55–2.25 (m, 3H), 2.14–1.87 (m, 3H), 1.84–1.60 (m, 5H), 1.52–1.08 (m, 6H), 1.08–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2(92)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩

## 【0370】

## 【化121】



## 【0371】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.57-3.10 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.52-2.18 (m, 3H), 2.14-1.88 (m, 3H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

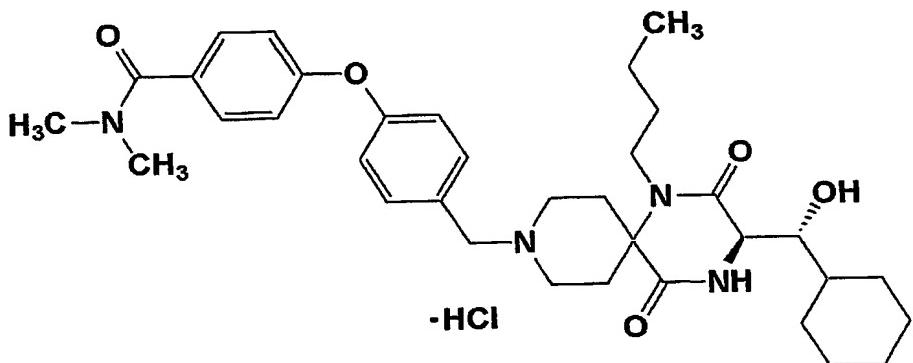
}

実施例2(93)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-ジメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0372】

## 【化122】



## 【0373】

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

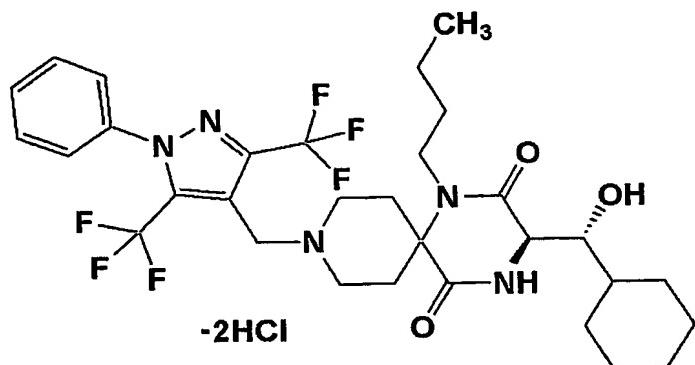
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.03 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.09 (brs, 3H), 3.04 (brs, 3H), 2.59-2.26 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2 (94)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-フェニル-3, 5-ジトリフルオロメチル-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2塩酸塩

## 【0374】

## 【化123】



## 【0375】

TLC : Rf 0.86 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

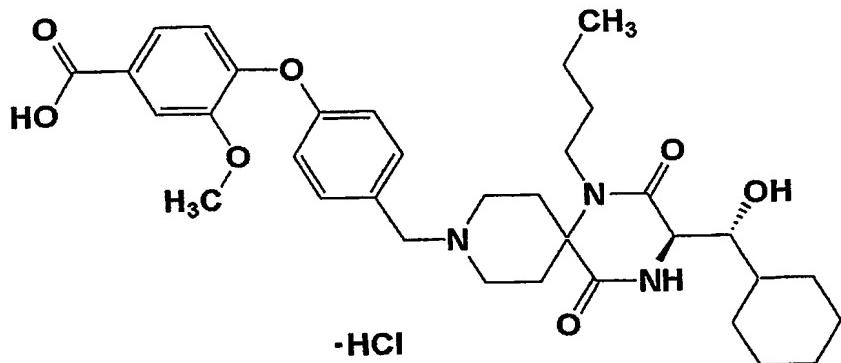
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.70-7.50 (m, 5H), 4.59 (m, 2H), 4.18- (m, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.68-3.40 (m, 3H), 3.26 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.60-2.12 (m, 4H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (95)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4カルボキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0376】

## 【化124】



## 【0377】

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

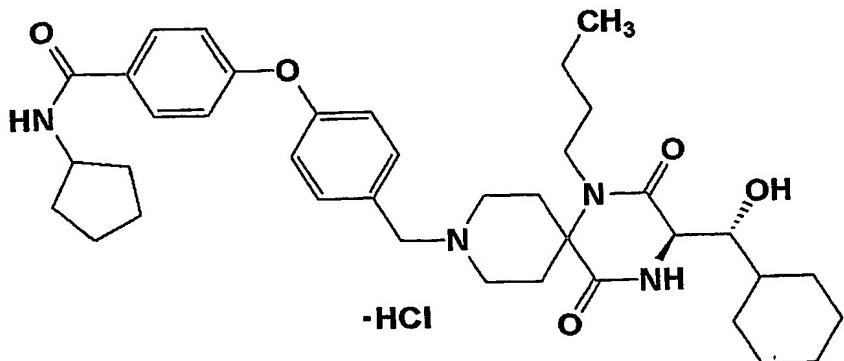
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.74 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.52 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.99 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.58-2.20 (m, 3H), 2.19-1.88 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.46-1.12 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(96)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-シクロペンチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0378】

## 【化125】



## 【0379】

TLC : Rf 0.81 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

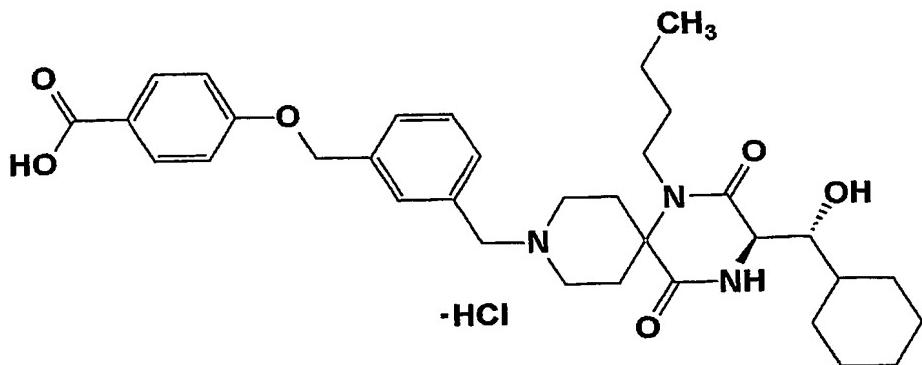
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (brd, J = 6.9 Hz, 2H), 7.59 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (brd, J = 6.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.31 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.54-2.24 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 5H), 1.84-1.50 (m, 11H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2 (97)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(3-(4-カルボキシフェノキシメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0380】

## 【化126】



## 【0381】

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

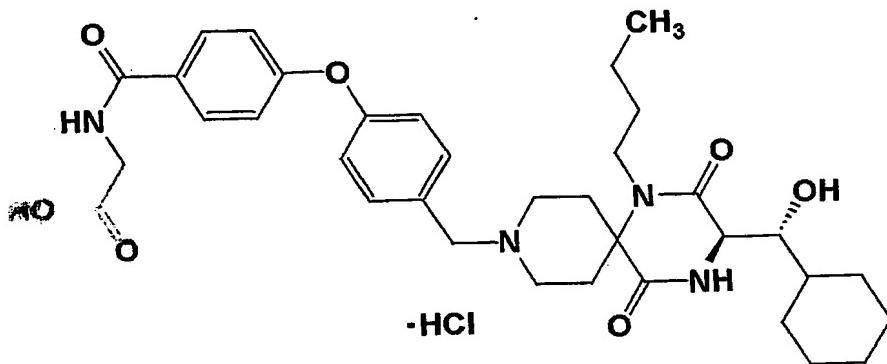
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.97 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62–7.50 (m, 3H), 7.07 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.56–3.34 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.50–2.22 (m, 3H), 2.14–1.86 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.48–1.10 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(98)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0382】

## 【化127】



## 【0383】

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

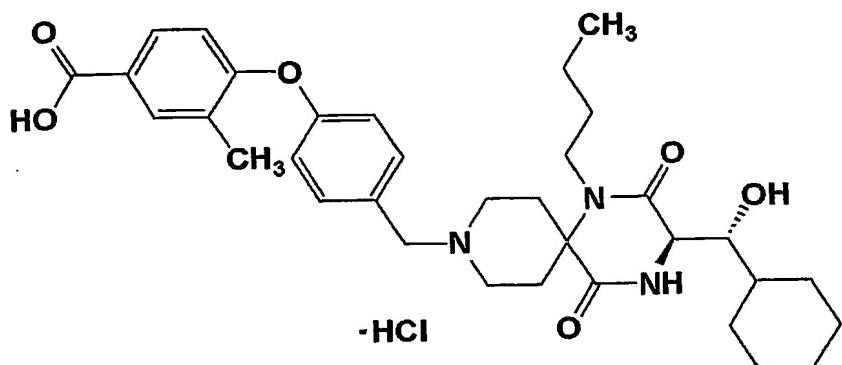
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90 (brd, J = 6.9 Hz, 2H), 7.59 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (brd, J = 6.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.54-2.20 (m, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.44-1.08 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2(99)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0384】

## 【化128】



## 【0385】

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

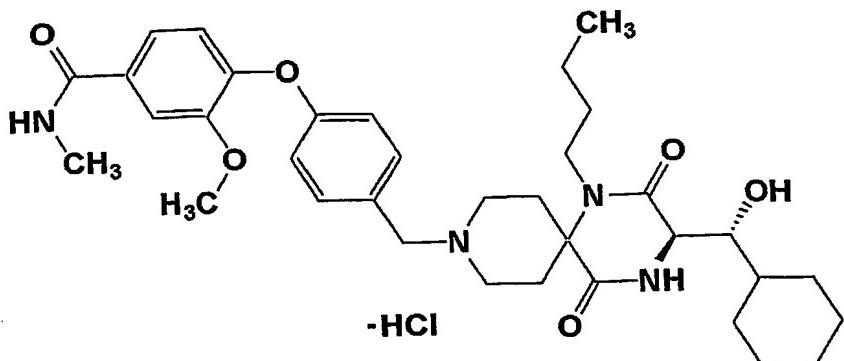
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.97 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.59 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.05 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.32-3.16 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.61-2.30 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14-1.86 (m, 3H), 1.80-1.58 (m, 5H), 1.48-1.10 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例2 (100)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0386】

## 【化129】



## 【0387】

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

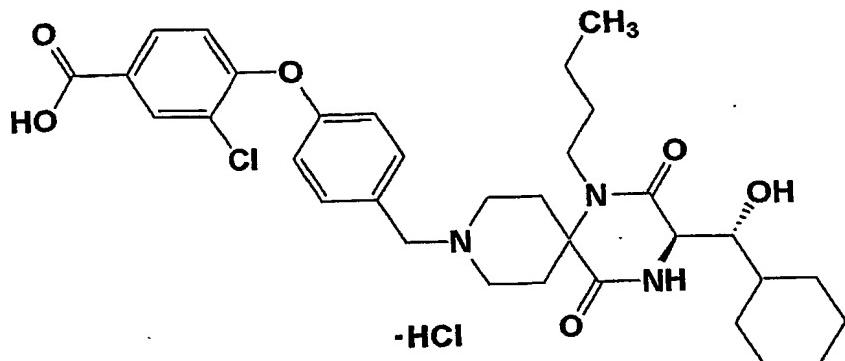
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.34 (m, 3H), 3.31-3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.80-1.58 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(101)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0388】

## 【化130】



## 【0389】

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

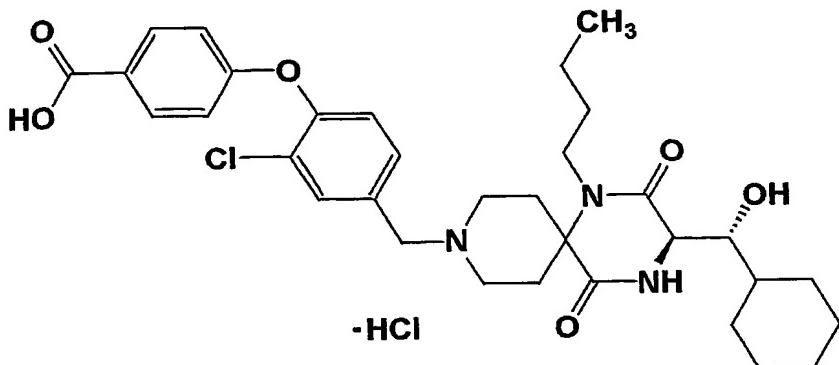
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.13 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.39 (m, 3H), 3.32-3.18 (m, 1H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.6-2.2 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.80-1.56 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2 (102)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)-3-クロロフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0390】

## 【化131】



## 【0391】

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

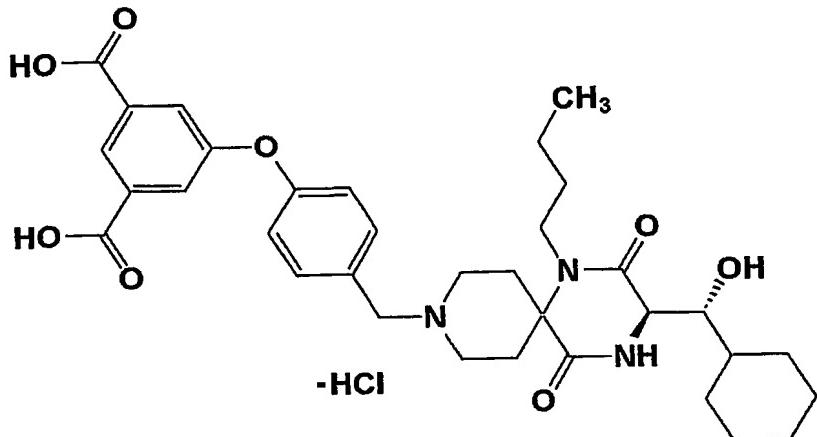
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.01 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60–3.42 (m, 3H), 3.38–3.18 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.62–2.30 (m, 3H), 2.19–1.88 (m, 3H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.52–1.16 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(103)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(3,5-ジカルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0392】

【化132】



【0393】

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

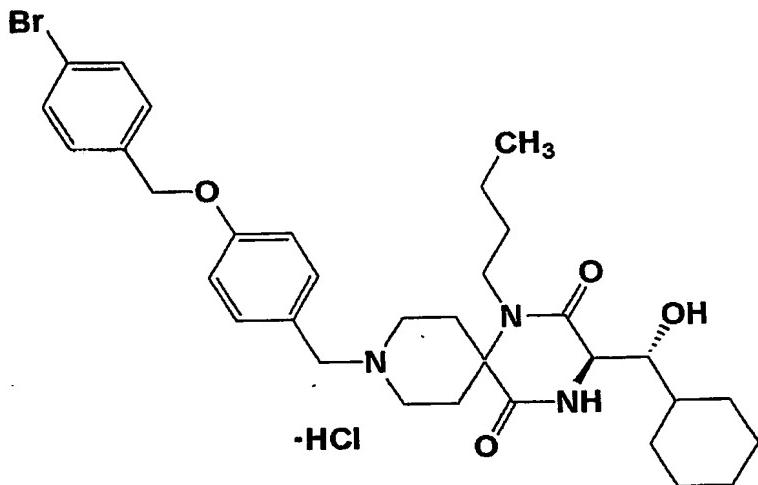
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.42 (s, 1H), 7.82 (brs, 2H), 7.66 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.62-3.42 (m, 3H), 3.40-3.18 (m, 2H), 2.68-2.38 (m, 3H), 2.18-1.86 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.12 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例2 (104)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ブロモフェニルメチルオキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0394】

## 【化133】



## 【0395】

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

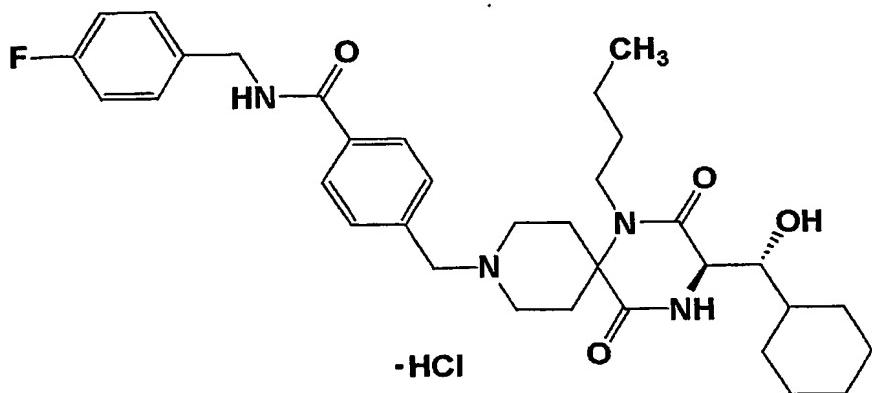
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 3H), 3.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.52-2.19 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.48-1.10 (m, 6H), 1.06-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2 (105)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-フルオロフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0396】

## 【化134】



## 【0397】

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

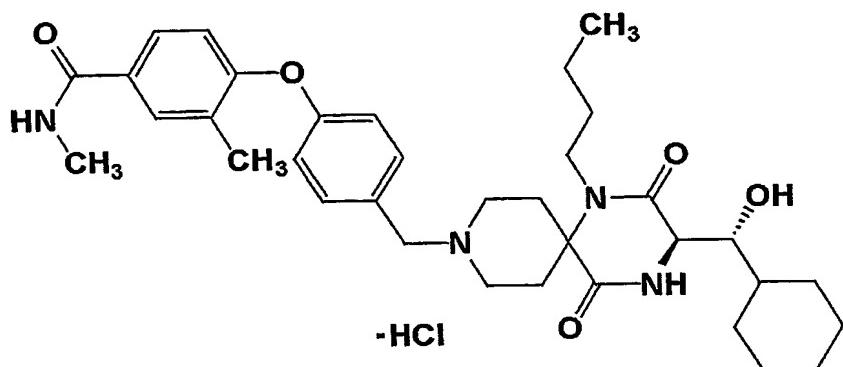
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.96 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.68 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.40–7.32 (m, 2H), 7.08–6.98 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.88–3.58 (m, 3H), 3.58–3.08 (m, 2H), 3.25 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.52–2.19 (m, 3H), 2.18–1.84 (m, 3H), 1.83–1.60 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例2 (106)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0398】

## 【化135】



## 【0399】

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.59–3.41 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.52–2.22 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20–1.88 (m, 3H), 1.83–1.60 (m, 5H), 1.50–1.12 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

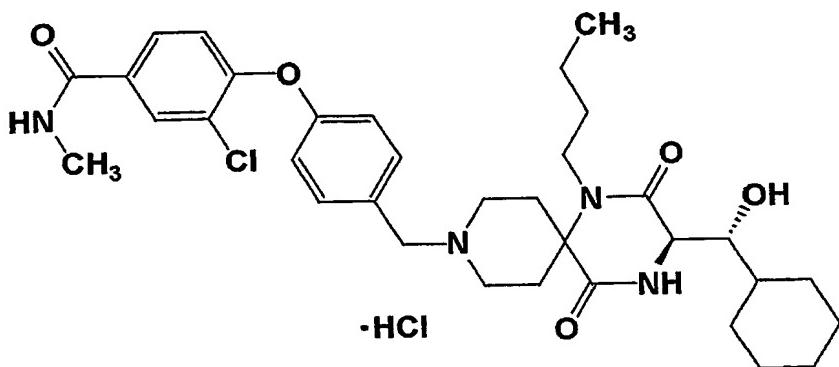
◦

実施例2 (107)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0400】

## 【化136】



## 【0401】

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

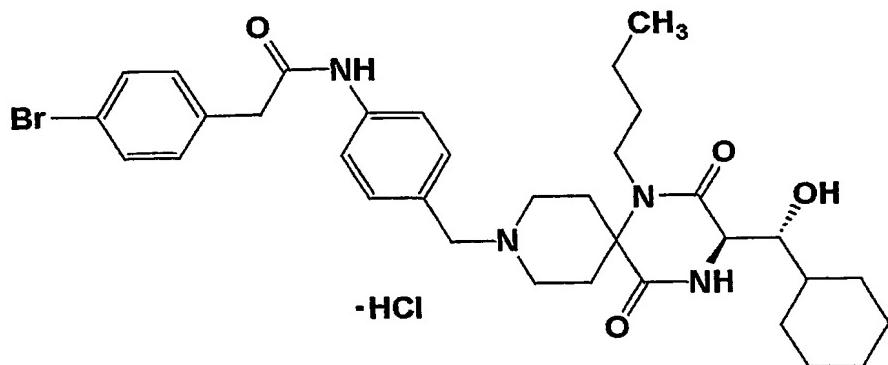
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.59 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.08 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.58-2.28 (m, 3H), 2.19-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.49-1.14 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例2 (108)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ブロモフェニルメチルカルボニルアミノ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0402】

## 【化137】



## 【0403】

TLC : Rf 0.74 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.69 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.56-3.41 (m, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.48-1.65 (m, 12H), 1.39-1.15 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

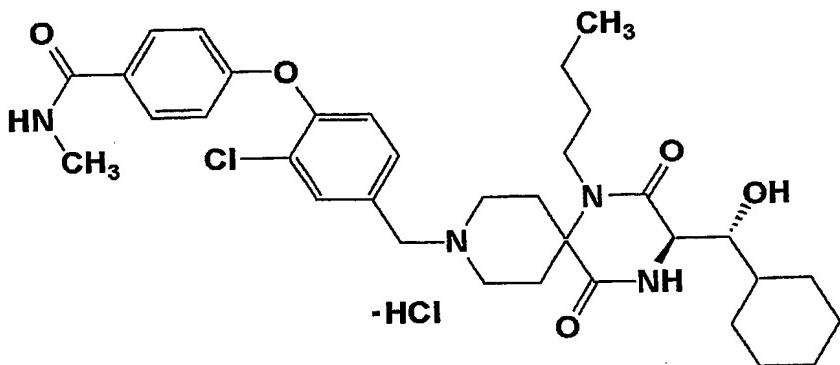
◦

実施例2 (109)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)-3-クロロフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0404】

## 【化138】



## 【0405】

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

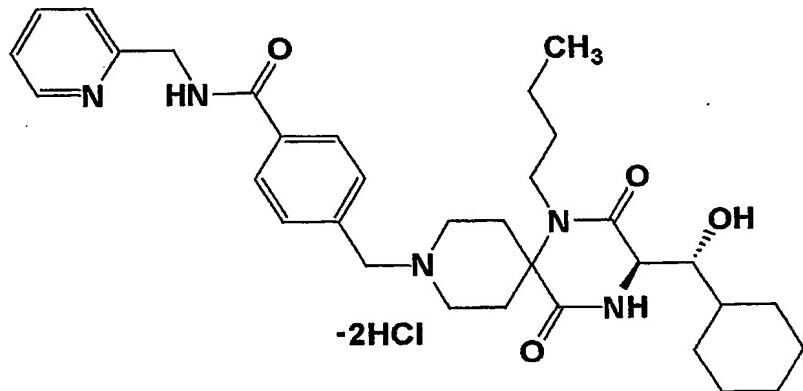
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.87–7.79 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60–3.42 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.59–2.28 (m, 3H), 2.20–1.88 (m, 3H), 1.83–1.60 (m, 5H), 1.51–1.08 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (110)

(3R)-1-ブチル-2-, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0406】

【化139】



【0407】

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

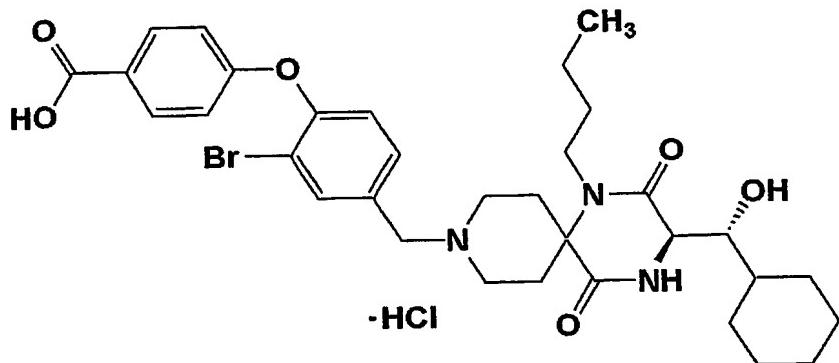
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.78 (brd,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.10–7.94 (m, 4H), 7.78 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61–3.38 (m, 3H), 3.38–3.19 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.49–2.38 (m, 2H), 2.16–1.87 (m, 3H), 1.84–1.58 (m, 5H), 1.50–1.08 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 実施例2 (111)

(3R)–1–ブチル–2, 5–ジオキソ–3–((1R)–1–ヒドロキシ–1–シクロヘキシルメチル)–9–(4–(4–カルボキシフェノキシ)–3–プロモフェニルメチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0408】

【化140】



[0409]

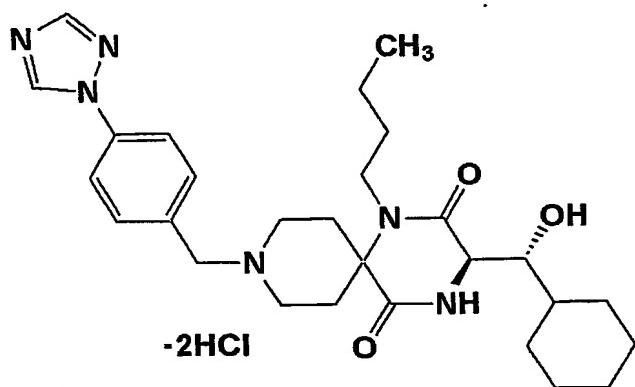
TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.99 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.27 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.60-2.22 (m, 3H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 实施例 2 (112)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2  
塩酸塩

[0 4 1 0]

## 【化141】



## 【0411】

TLC : Rf 0.70 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

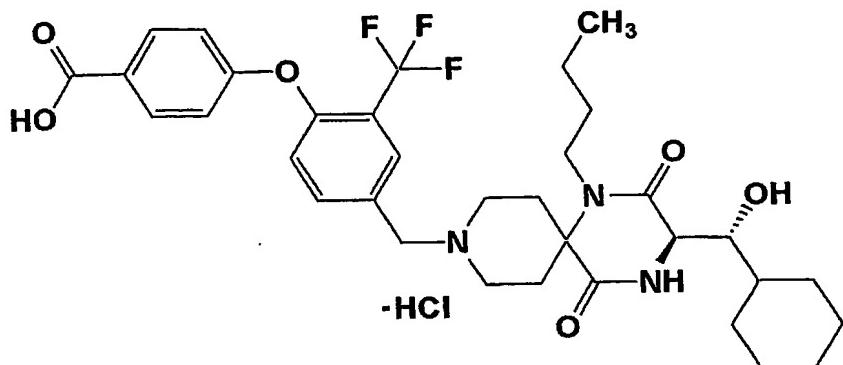
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.85 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.59–3.38 (m, 3H), 3.38–3.20 (m, 1H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50–2.41 (m, 2H), 2.16–1.84 (m, 3H), 1.82–1.59 (m, 5H), 1.50–1.08 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2 (113)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)-3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0412】

## 【化142】



## 【0413】

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

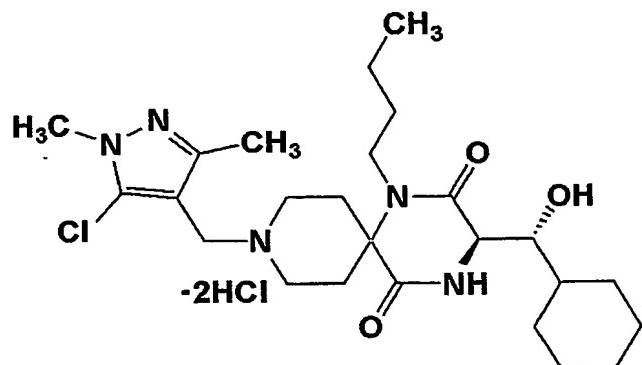
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.08 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.12 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.58-2.26 (m, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.49-1.12 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2 (114)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1, 3-ジメチル-5-クロロピラゾール-4-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0414】

## 【化143】



## 【0415】

TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

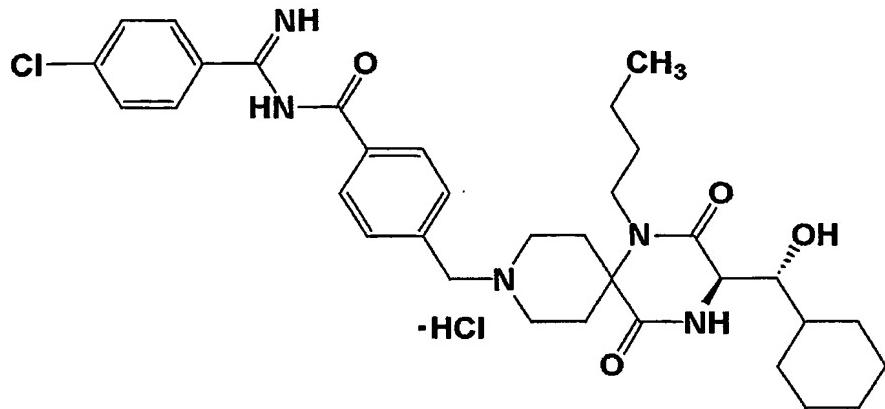
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 4.22 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.52–3.48 (m, 3H), 3.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.52–2.38 (m, 2H), 2.38–2.19 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18–1.84 (m, 3H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 6H), 1.05–0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2(115)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-((1-(4-クロロフェニル)-1-イミノメチル)アミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0416】

## 【化144】



## 【0417】

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

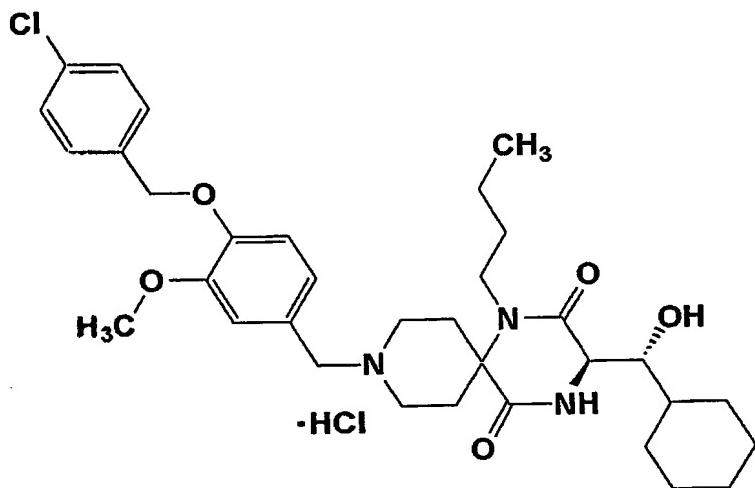
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.17 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60–3.38 (m, 3H), 3.38–3.29 (m, 1H), 3.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.53–2.38 (m, 2H), 2.14–1.83 (m, 3H), 1.81–1.55 (m, 5H), 1.50–1.07 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 実施例2 (116)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-クロロフェニルメチルオキシ)-3-メトキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0418】

## 【化145】



## 【0419】

TLC : Rf 0.68 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

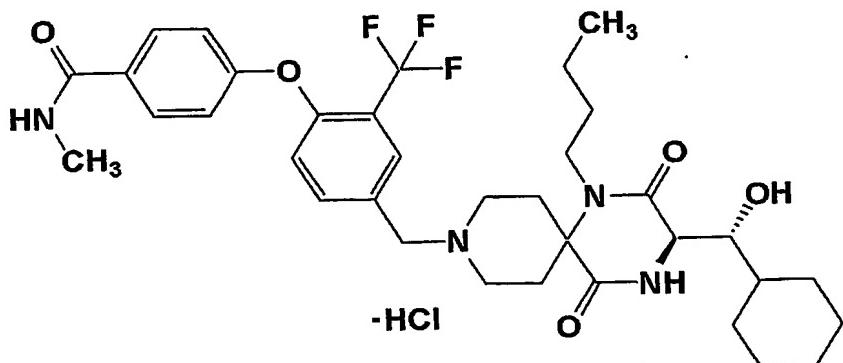
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.43 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.36 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.52-2.24 (m, 3H), 2.16-1.84 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(117)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)-3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0420】

## 【化146】



## 【0421】

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

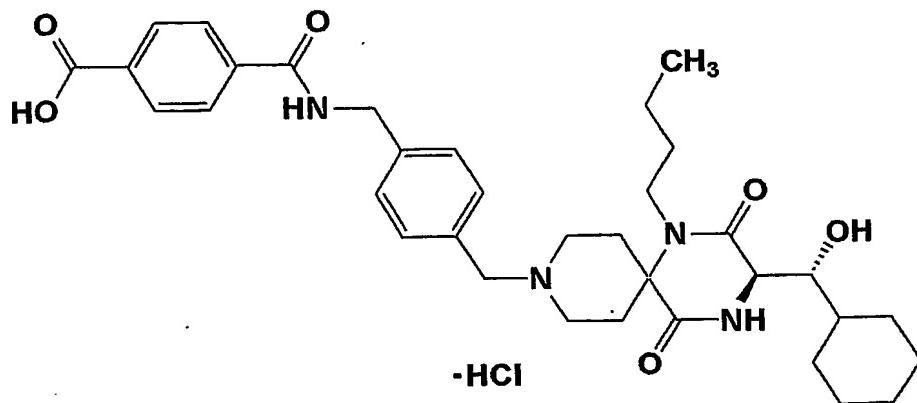
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.02 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.89 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.80 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.54-2.22 (m, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.49-1.08 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2 (118)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルカルボニルアミノメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0422】

【化147】



【0423】

TLC : Rf 0.60 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:1) ;

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.57-2.27 (m, 3H), 2.14-1.91 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 5H), 1.43-1.13 (m, 6H), 1.01-0.82 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

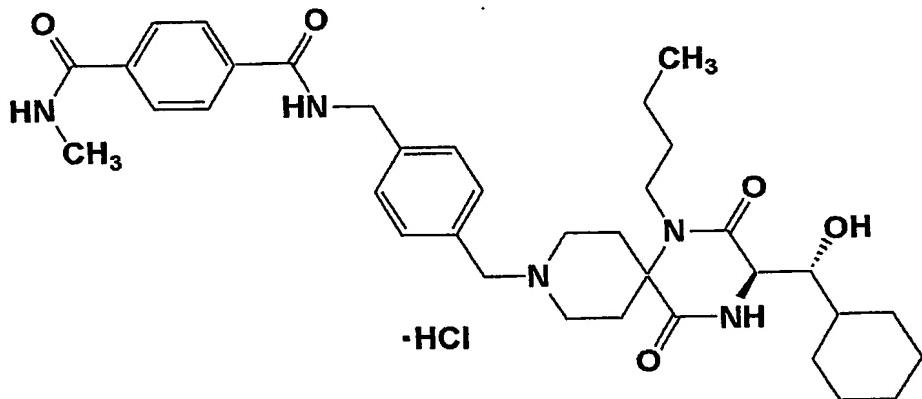
。

### 実施例2 (119)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニルアミノメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0424】

## 【化148】



## 【0425】

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル：メタノール=2:1)；

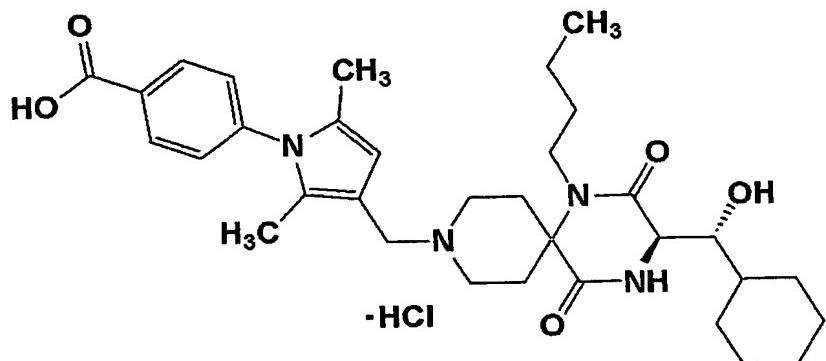
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.54–3.38 (m, 3H), 3.30–3.05 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.49–1.88 (m, 6H), 1.78–1.61 (m, 5H), 1.46–1.12 (m, 6H), 1.00–0.81 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2(120)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1-(4-カルボキシフェニル)-2,5-ジメチルピロール-3-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0426】

## 【化149】



## 【0427】

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

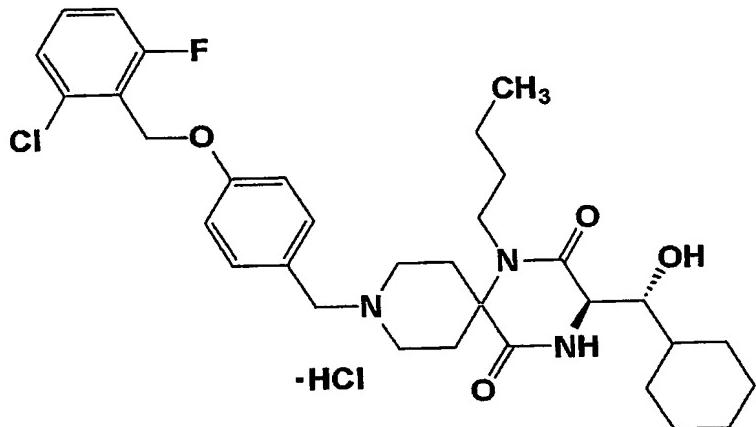
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.18 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59–3.42 (m, 3H), 3.32–3.08 (m, 2H), 2.56–2.20 (m, 3H), 2.20–1.88 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.50–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2(121)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(2-フルオロ-6-クロロフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0428】

## 【化150】



## 【0429】

TLC : Rf 0.76 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

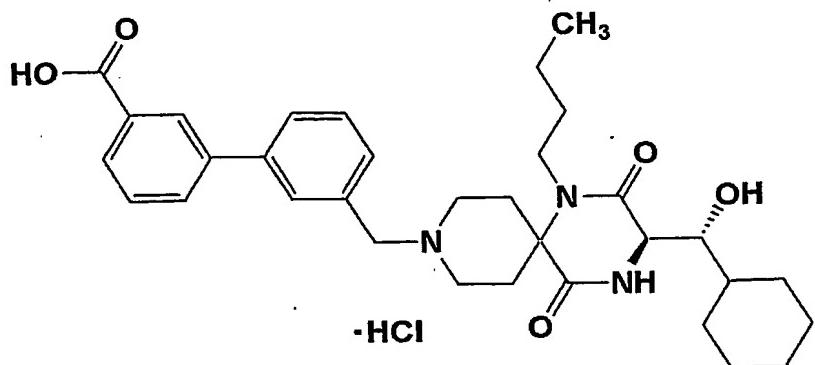
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 3H), 3.34-3.10 (m, 2H), 2.52-2.20 (m, 3H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2(122)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(3-(3-カルボキシフェニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0430】

## 【化151】



## 【0431】

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

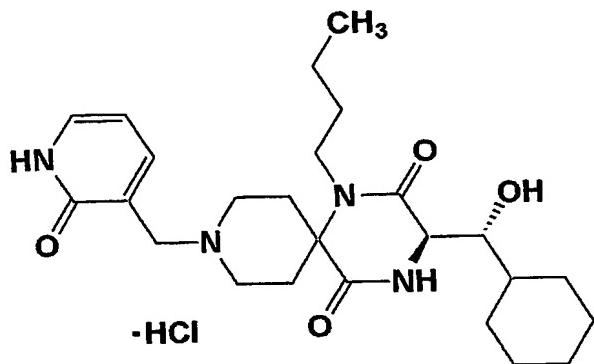
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.32-3.10 (m, 2H), 2.54-2.24 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.80-1.58 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(123)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(ピリジン-2-オン-3-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0432】

## 【化152】



## 【0433】

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

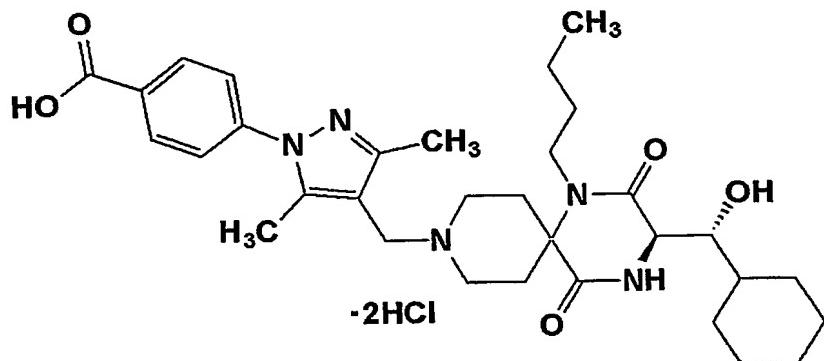
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(124)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-(4-カルボキシフェニル)-3,5-ジメチルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0434】

## 【化153】



## 【0435】

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;

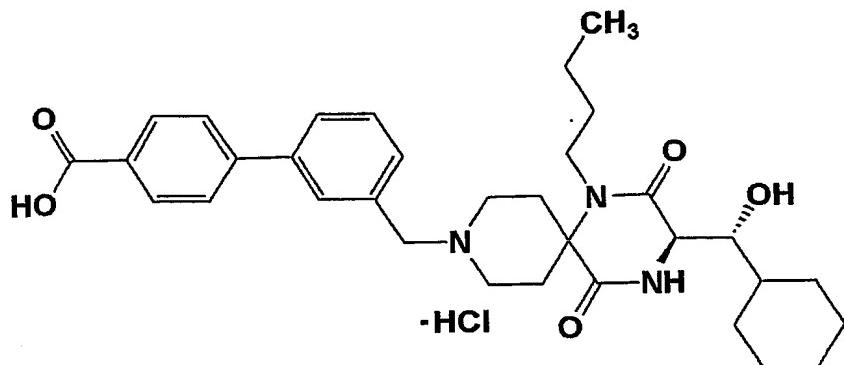
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.19 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.62 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.88-3.46 (m, 4H), 3.27 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21-1.61 (m, 8H), 1.60-1.08 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2 (125)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(3-(4-カルボキシフェニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0436】

## 【化154】



## 【0437】

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

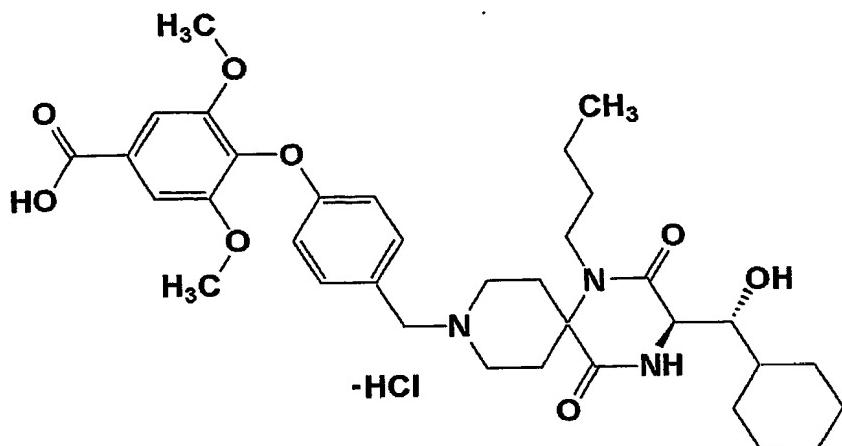
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.12 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.94 (brs, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.56-2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.94 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例2(126)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2,6-ジメトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0438】

【化155】



【0439】

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

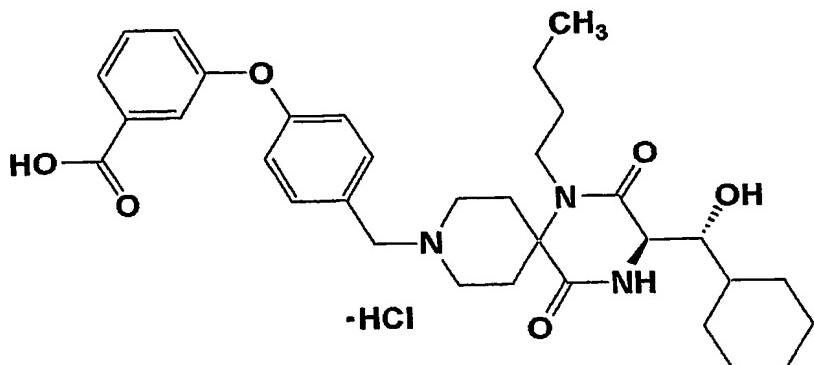
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.44 (s, 2H), 7.43 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.71 (m, 1H), 3.56–3.32 (m, 3H), 3.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.50–1.88 (m, 6H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.46–1.08 (m, 6H), 1.02–0.79 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

### 実施例2 (127)

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (3 - カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0440】

## 【化156】



## 【0441】

TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

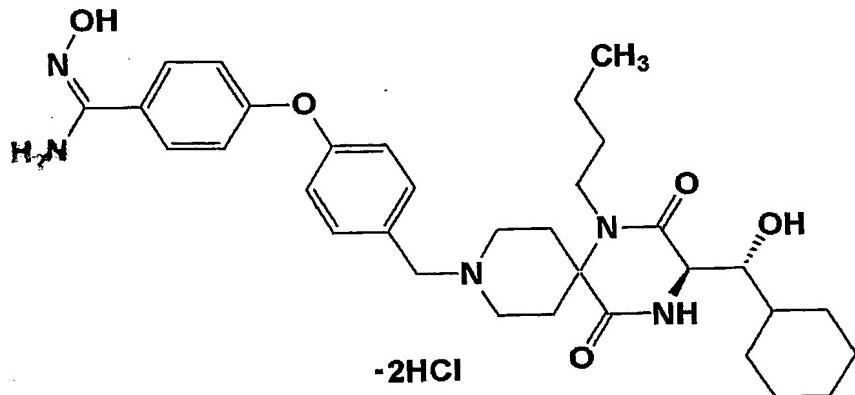
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.83 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55-3.10 (m, 5H), 2.50-1.18 (m, 17H), 1.10-0.87 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例2(128)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-(1-(ヒドロキシイミノ)-1-アミノメチル)フェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0442】

## 【化157】



## 【0443】

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

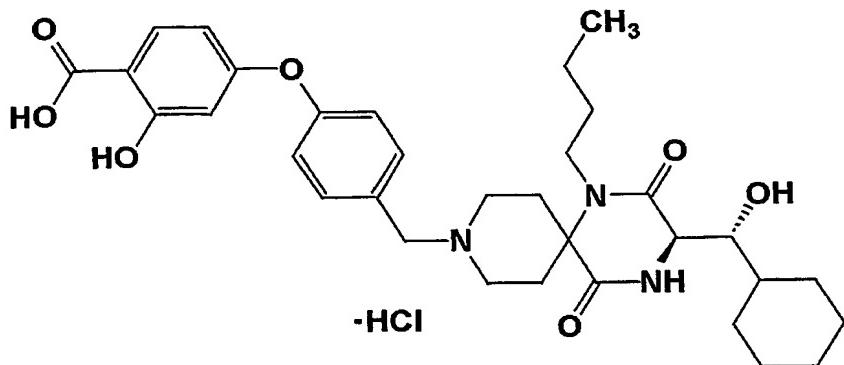
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.51-3.17 (m, 5H), 2.46-1.15 (m, 17H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2 (129)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0444】

## 【化158】



## 【0445】

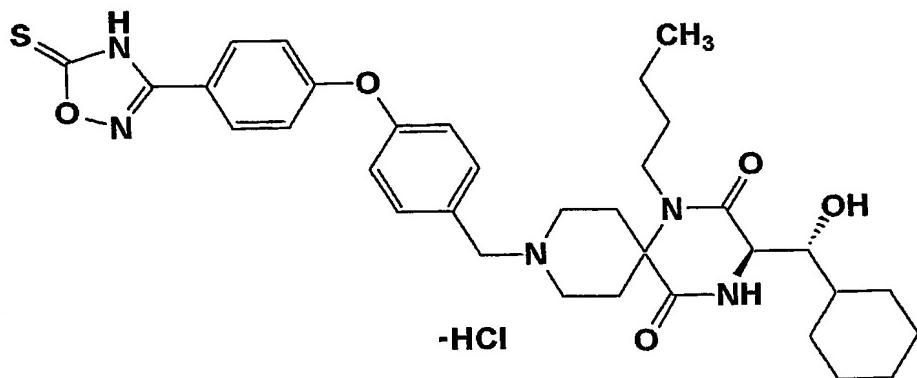
TLC : Rf 0.80 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 4 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.63 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.19 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.54 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.41 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.60-2.28 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.49-1.06 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2 (130)

(3R)-1-ブチル-2-, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-チオン-3-イル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0446】

【化159】



【0447】

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

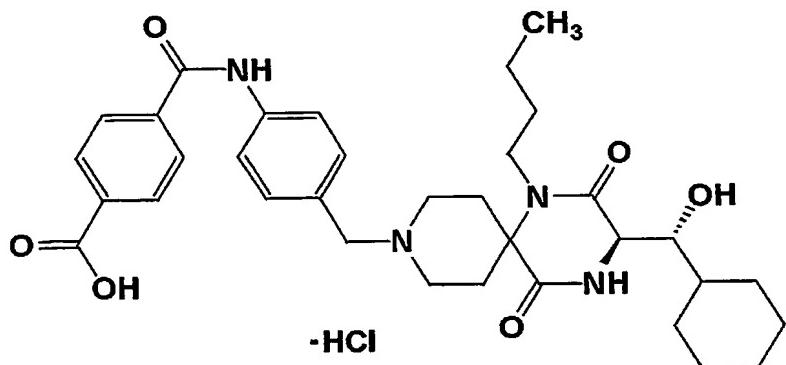
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.85 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.64 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 4H), 4.37(s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.58-2.26 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.52-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

### 実施例2 (131)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルカルボニルアミノ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0448】

## 【化160】



## 【0449】

TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル：メタノール=2:1)；

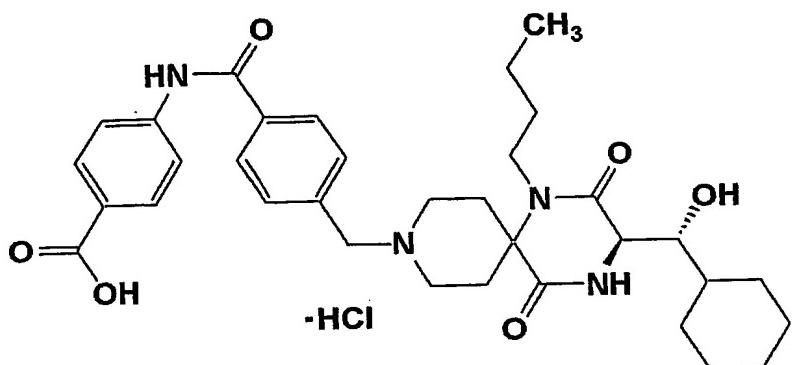
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.48-1.14 (m, 17H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2(132)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0450】

## 【化161】



## 【0451】

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

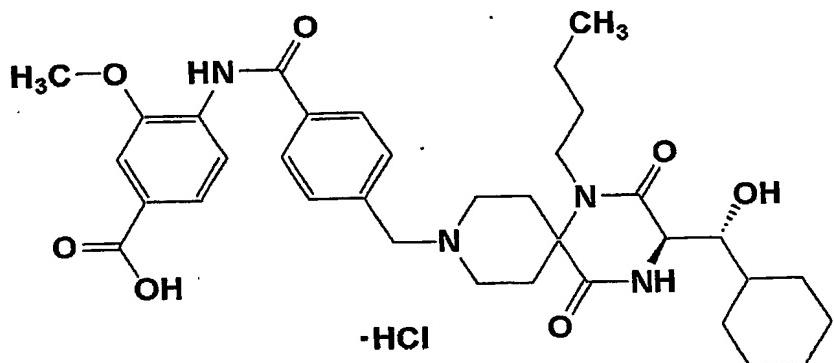
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.55–3.14 (m, 5H), 2.51–1.15 (m, 17H), 1.00–0.89 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例2(133)

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフェニルアミノカルボニル) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0452】

## 【化162】



## 【0453】

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

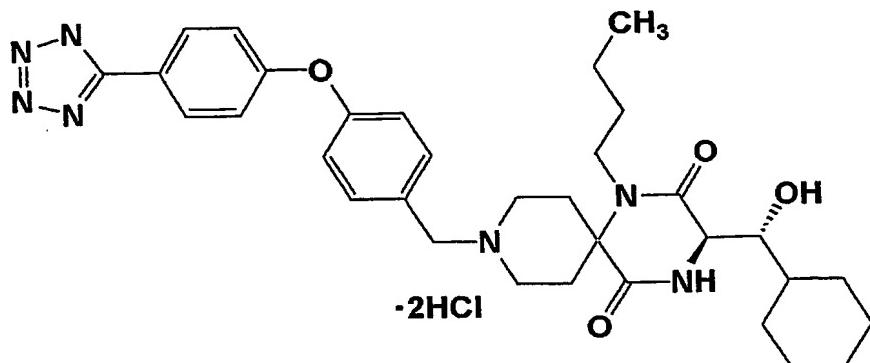
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74–7.69 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.50–3.07 (m, 5H), 2.52–1.92 (m, 6H), 1.76–1.18 (m, 11H), 1.00–0.90 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例2 (134)

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - (テトラゾール - 5 - イル) フエノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・2 塩酸塩

## 【0454】

## 【化163】



## 【0455】

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

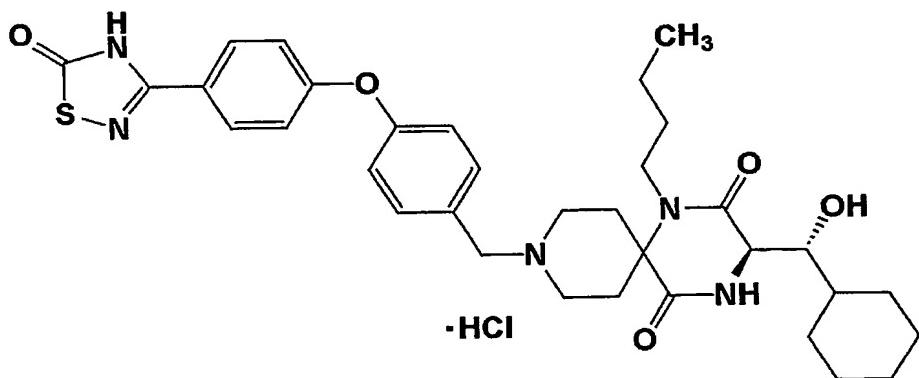
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.66 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.25–7.15 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.40–3.18 (m, 2H), 2.66–2.34 (m, 3H), 2.18–1.88 (m, 3H), 1.84–1.60 (m, 5H), 1.50–1.06 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例2(135)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-(1,2,4-チアジアゾール-5-オン-3-イル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0456】

## 【化164】



## 【0457】

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

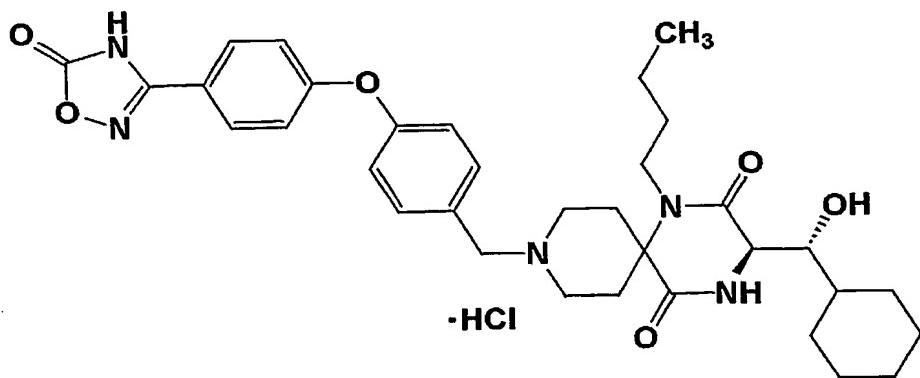
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.91 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.38-3.08 (m, 1H), 3.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.54-1.84 (m, 6H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (136)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0458】

## 【化165】



## 【0459】

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

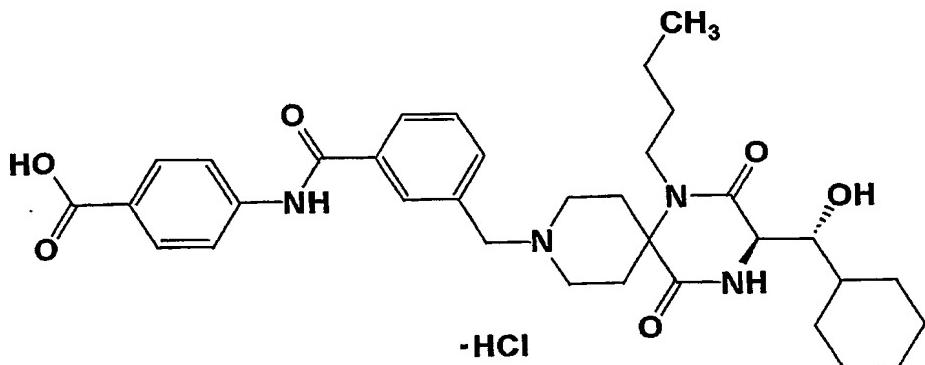
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.80 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.63 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.24-7.14 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.56-2.20 (m, 3H), 2.19-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

実施例2 (137)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(3-(4-カルボキシフェニルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン  
・塩酸塩

## 【0460】

## 【化166】



## 【0461】

TLC : Rf 0.23 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

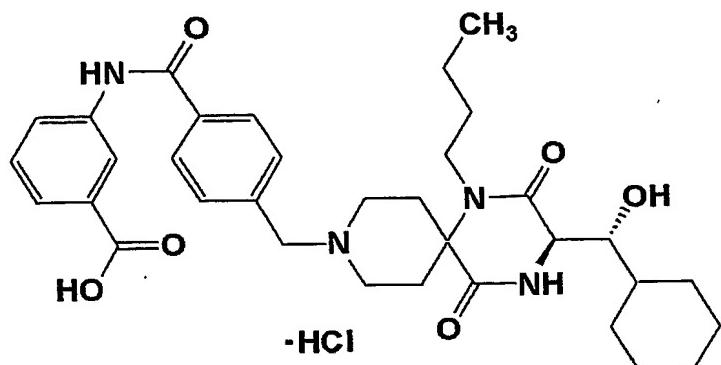
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.19 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.51-1.14 (m, 17H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2 (138)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(3-カルボキシフェニルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン  
・塩酸塩

## 【0462】

## 【化167】



## 【0463】

TLC : Rf 0.15 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

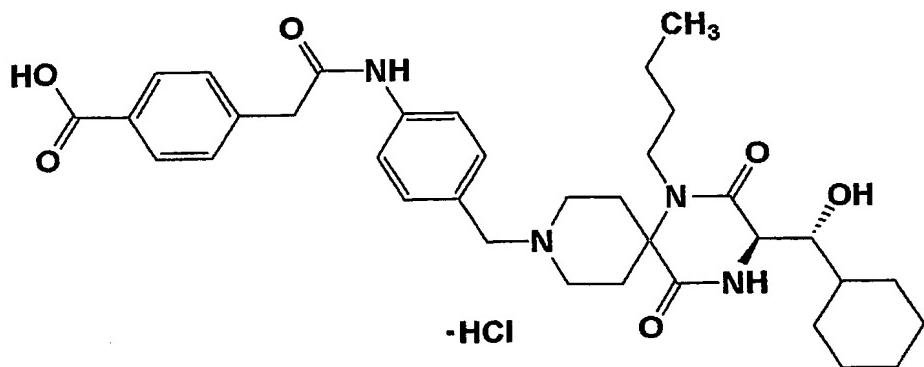
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.38 (t,  $J = 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.97 (m, 1H), 7.83 (dt,  $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.48 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.50-1.14 (m, 17H), 1.00-0.86 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H)。

実施例2(139)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルメチルカルボニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0464】

## 【化168】



## 【0465】

TLC : Rf 0.15 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

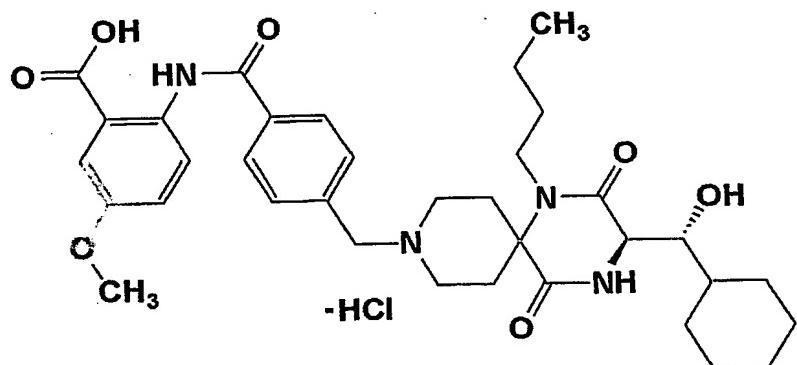
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.53–3.07 (m, 5H), 2.48–1.14 (m, 17H), 1.00–0.87 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2(140)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(2-カルボキシ-4-メトキシフェニルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0466】

## 【化169】



## 【0467】

TLC : Rf 0.21 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

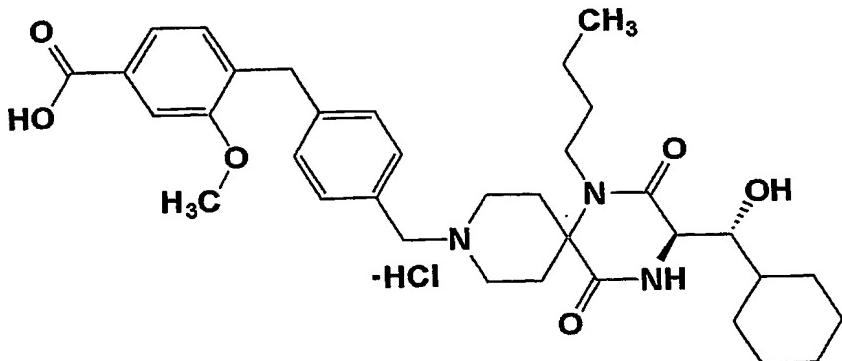
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.50-1.14 (m, 17H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例2 (141)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0468】

## 【化170】



## 【0469】

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

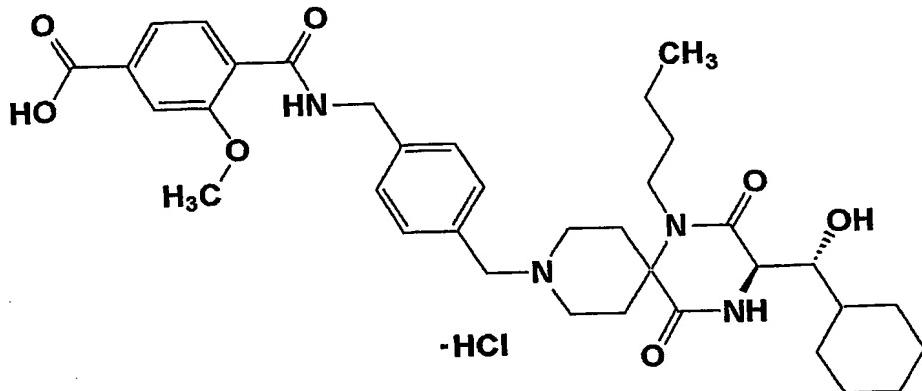
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57-7.54 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 3H), 3.27 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.46-2.20 (m, 3H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 5H), 1.45-1.11 (m, 6H), 0.99-0.81 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例2 (142)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルカルボニルアミノメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0470】

## 【化171】



## 【0471】

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

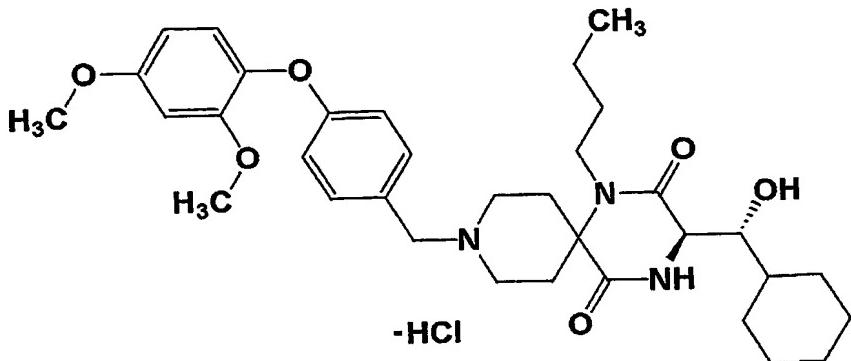
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.98 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 4H), 4.65 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.16-1.89 (m, 3H), 1.81-1.62 (m, 5H), 1.43-1.13 (m, 6H), 1.00-0.82 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2(143)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)エニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0472】

## 【化172】



## 【0473】

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

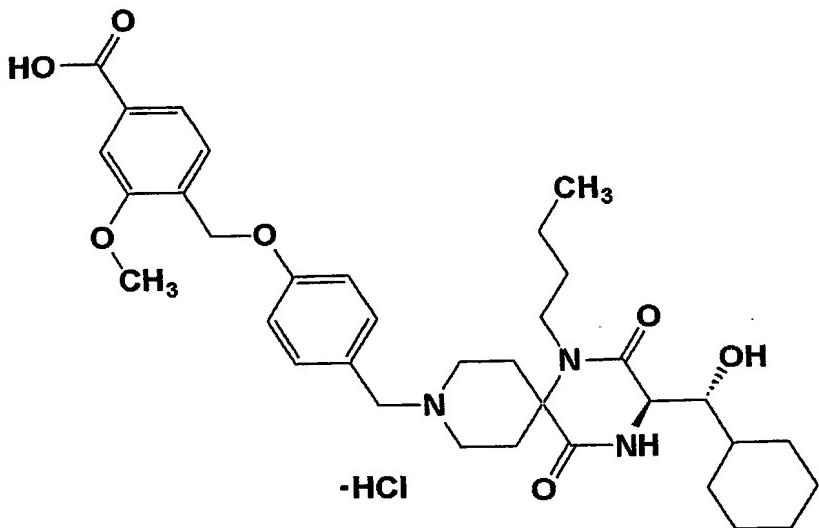
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 5H), 2.50-1.85 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.50-1.10 (m, 7H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (m, 2H)。

実施例2 (144)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0474】

## 【化173】



## 【0475】

TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

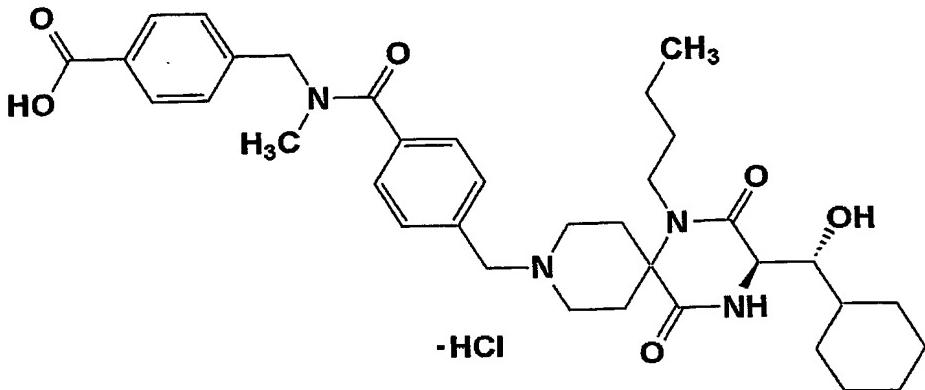
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.52-2.26 (m, 3H), 2.13-1.88 (m, 3H), 1.79-1.62 (m, 5H), 1.45-1.12 (m, 6H), 1.01-0.82 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例2(145)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(N-(4-カルボキシフェニル)メチル-N-メチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0476】

## 【化174】



## 【0477】

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

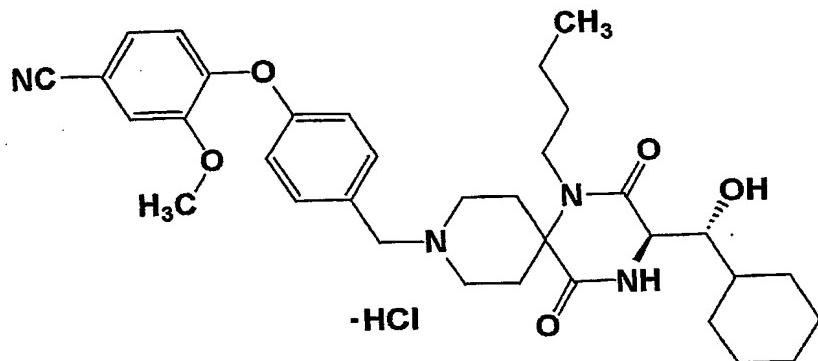
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.12–7.96 (m, 2H), 7.74–7.20 (m, 6H), 4.70–4.24 (m, 4H), 4.14 (brs, J = 1H), 3.92 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.60–2.80 (m, 8H), 2.60–2.16 (m, 3H), 2.16–1.84 (m, 3H), 1.82–1.56 (m, 5H), 1.50–1.04 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 5H)。

実施例2 (146)

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-シアノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0478】

## 【化175】



## 【0479】

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

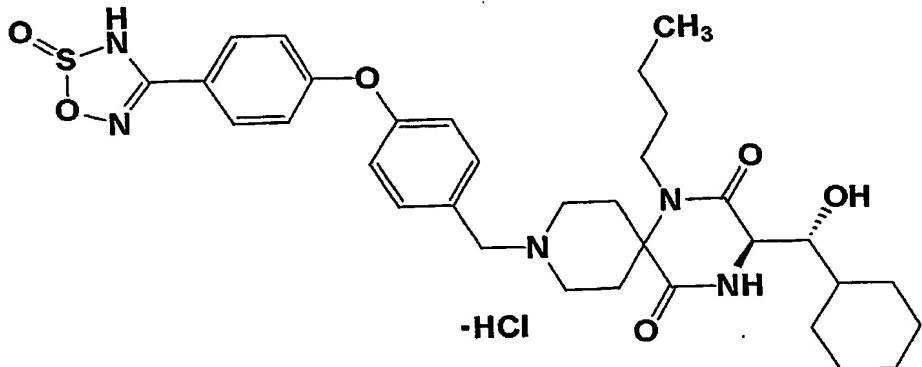
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.60–3.38 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.52–2.22 (m, 3H), 2.18–1.88 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.50–1.08 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (147)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-(1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-2-オン-4-イル)フェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0480】

## 【化176】



## 【0481】

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.24-7.12 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.56-2.26 (m, 3H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.86-1.60 (m, 5H), 1.48-1.12 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

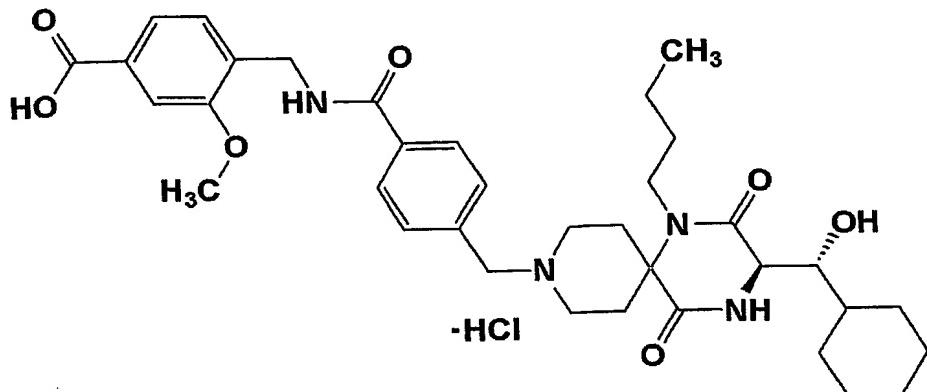
実施例2 (148)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ

[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0482】

## 【化177】



## 【0483】

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

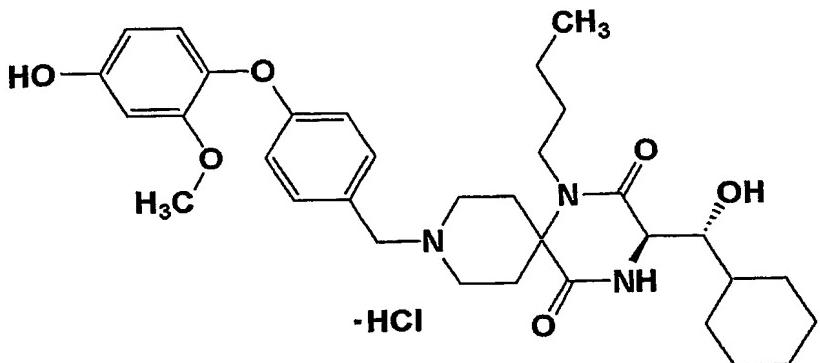
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.97 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.56-2.29 (m, 3H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 5H), 1.47-1.10 (m, 6H), 1.01-0.81 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例2 (149)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0484】

## 【化178】



## 【0485】

TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

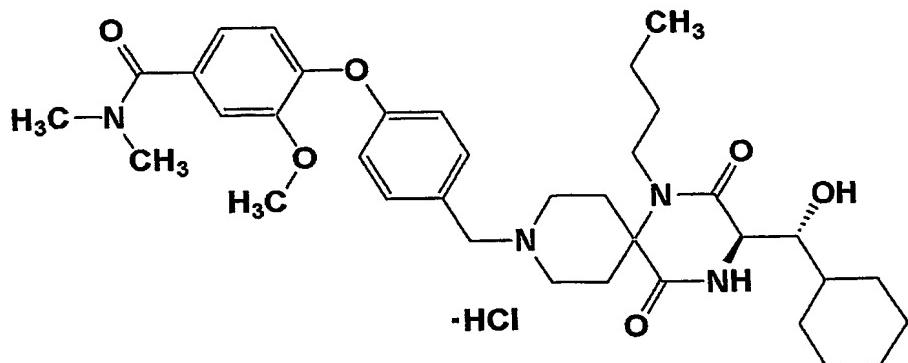
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60–3.10 (m, 5H), 2.50–1.96 (m, 6H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 6H), 1.05–0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(150)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-(N, N, -ジメチルアミノカルボニル)-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0486】

## 【化179】



## 【0487】

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 6.96 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.62-3.38 (m, 3H), 3.25 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.11 (brs, 3H), 3.06 (brs, 3H), 2.52-1.88 (m, 6H), 1.86-1.62 (m, 5H), 1.54-1.08 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

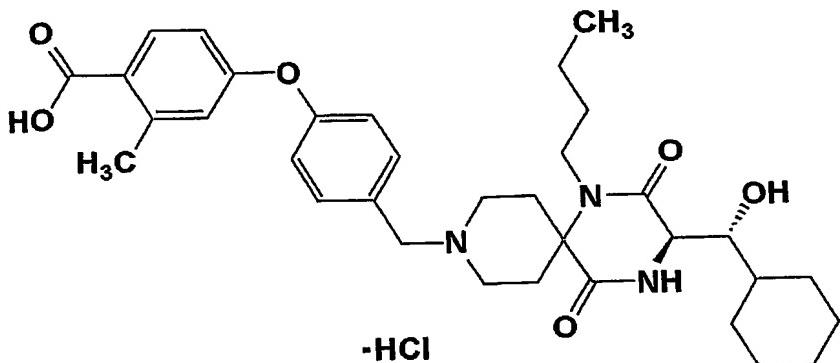
。

実施例2 (151)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0488】

## 【化180】



## 【0489】

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

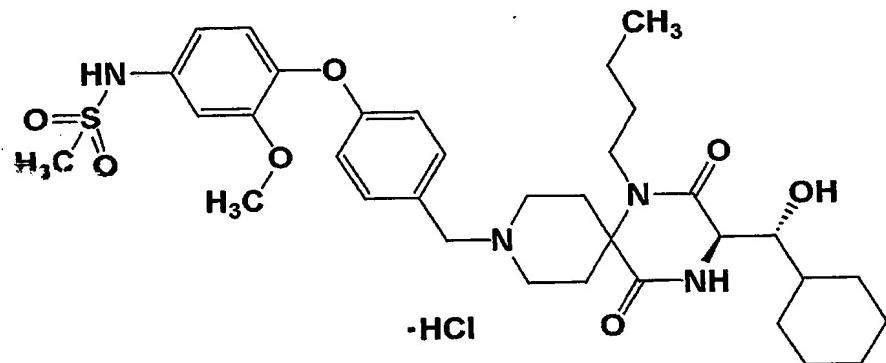
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.56–2.25 (m, 3H), 2.18–1.88 (m, 3H), 1.86–1.60 (m, 5H), 1.56–1.13 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (152)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0490】

## 【化181】



## 【0491】

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

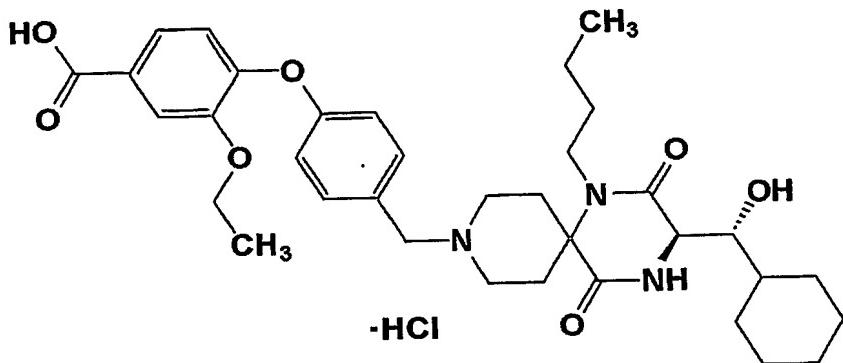
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 3H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.50-1.88 (m, 6H), 1.81-1.61 (m, 5H), 1.46-1.14 (m, 6H), 1.03-0.82 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例2 (153)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4カルボキシ-2エトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0492】

## 【化182】



## 【0493】

TLC : Rf 0.65 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

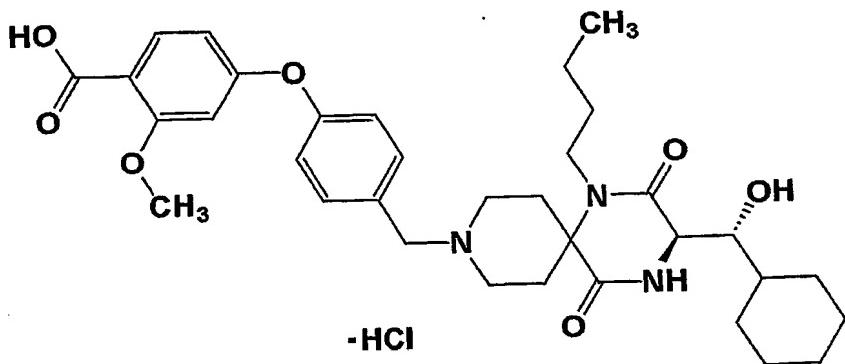
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.54-3.10 (m, 5H), 2.51-1.15 (m, 17H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03-0.90 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2(154)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0494】

## 【化183】



## 【0495】

TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

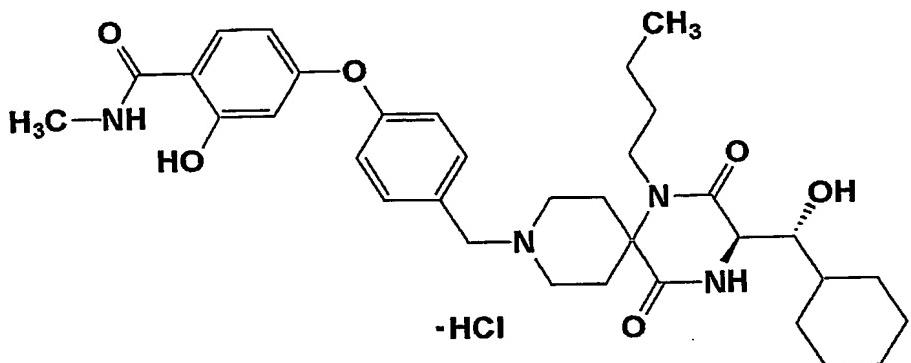
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.59–2.24 (m, 3H), 2.18–1.87 (m, 3H), 1.82–1.62 (m, 5H), 1.50–1.08 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例2 (155)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-3-ヒドロキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0496】

【化 184】



【0497】

TLC : Rf 0.82 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

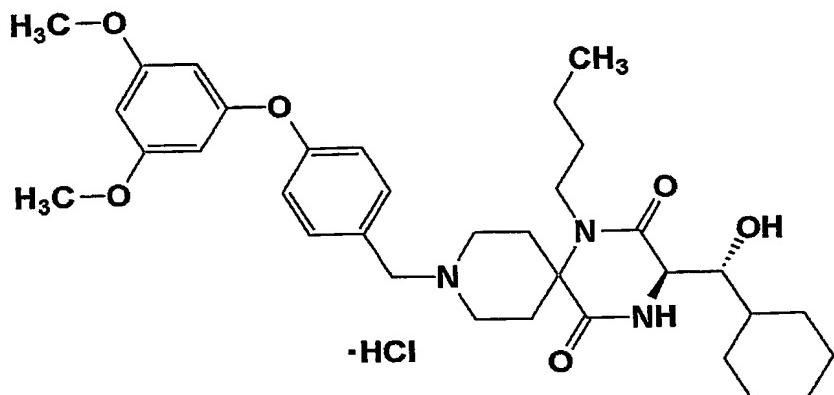
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.56–2.24 (m, 3H), 2.18–1.88 (m, 3H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.52–1.07 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

### 実施例2 (156)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(3, 5-ジメトキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

【0498】

## 【化185】



## 【0499】

TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

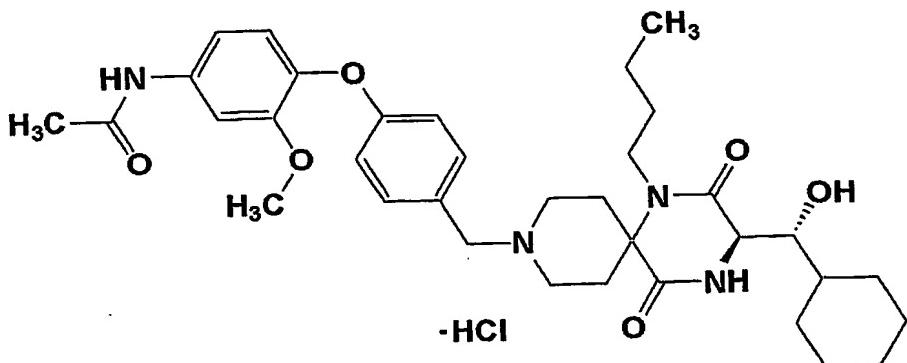
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.31 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.58-3.32 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.54-2.20 (m, 3H), 2.18-1.83 (m, 3H), 1.82-1.55 (m, 5H), 1.50-1.05 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2(157)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0500】

【化 186】



[0501]

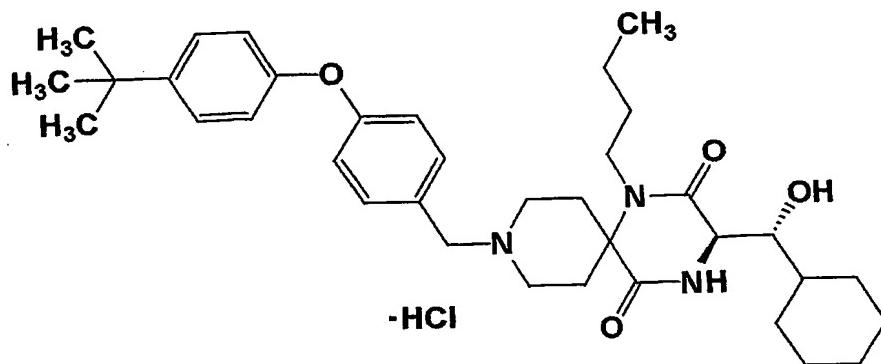
TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.93 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.49-1.90 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.47-1.16 (m, 6H), 1.01-0.85 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例 2 (158)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-(t-ブチル)フェノキシ)フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

【0502】

【化187】



【0503】

TLC : Rf 0.79 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

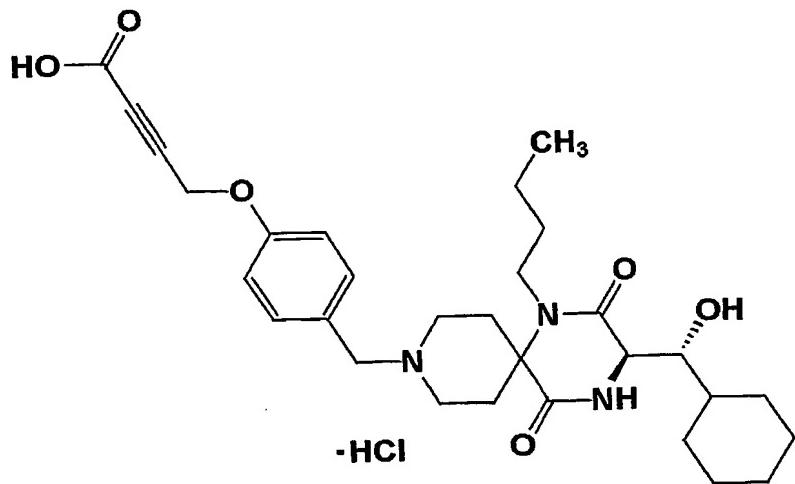
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49–7.45 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (brs, 2H), 4.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.56–3.40 (m, 3H), 3.32–3.08 (m, 2H), 2.55–2.30 (m, 3H), 2.15–1.90 (m, 3H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.50–1.04 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.00–0.82 (m, 2H)。

### 実施例2 (159)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(3-カルボキシ-2-プロピニルオキシ)フェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0504】

## 【化188】



## 【0505】

TLC : Rf 0.40 (n-ブタノール:酢酸:水=4:2:1) ;

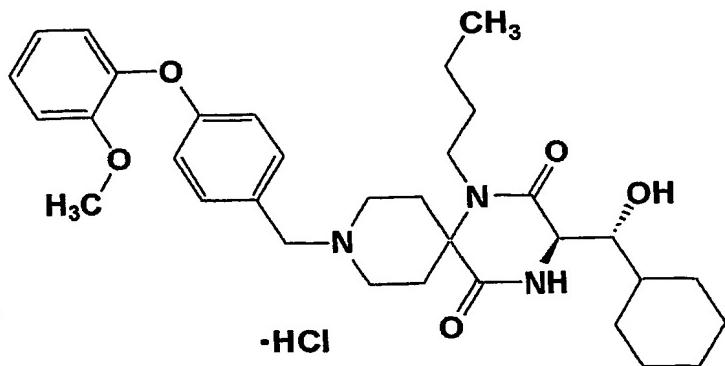
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 3H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.52-2.18 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.86-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例2(160)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0506】

## 【化189】



## 【0507】

TLC : Rf 0.67 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

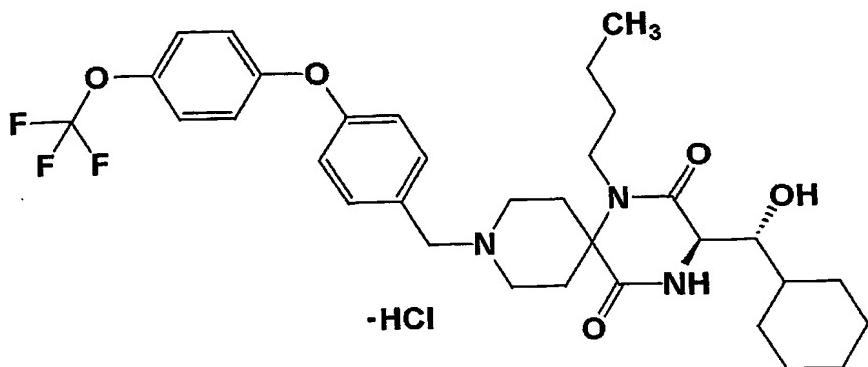
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.39 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.52-2.20 (m, 3H), 2.17-1.87 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.78 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例2 (161)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-トリフルオロメトキシフェニキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0508】

## 【化190】



## 【0509】

TLC : Rf 0.77 (酢酸エチル：メタノール=10:1)；

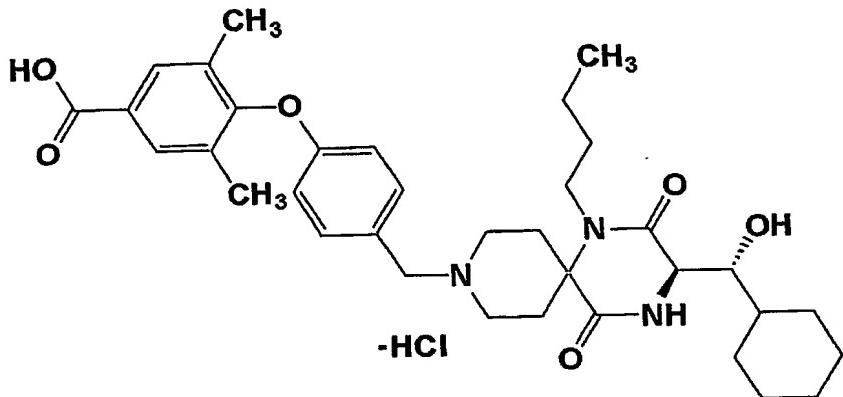
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4H), 4.30 (brs, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 3H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.49-1.91 (m, 6H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.50-1.21 (m, 6H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

実施例2 (162)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2, 6-ジメチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0510】

## 【化191】



## 【0511】

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

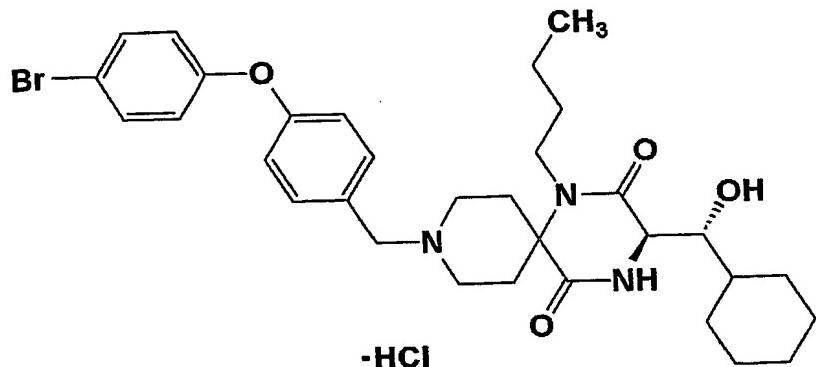
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (s, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.05–3.85 (m, 1H), 3.75–3.60 (m, 1H), 3.58–3.38 (m, 3H), 3.35–3.20 (m, 2H), 2.68–2.50 (m, 1H), 2.48–2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.20–2.02 (m, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.50–1.20 (m, 6H), 0.94 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.05–0.80 (m, 2H)。

実施例2(163)

(3R)-1-(4-(4-ブロモフェニル)butyl)-5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ブロモフェニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0512】

## 【化192】



## 【0513】

TLC : Rf 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

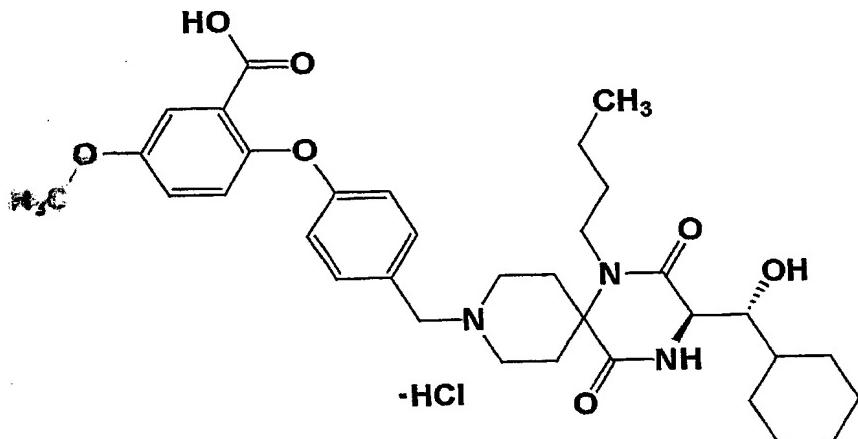
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.50 (m, 4H), 7.09 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.52-2.22 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (164)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(2-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0514】

## 【化193】



## 【0515】

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

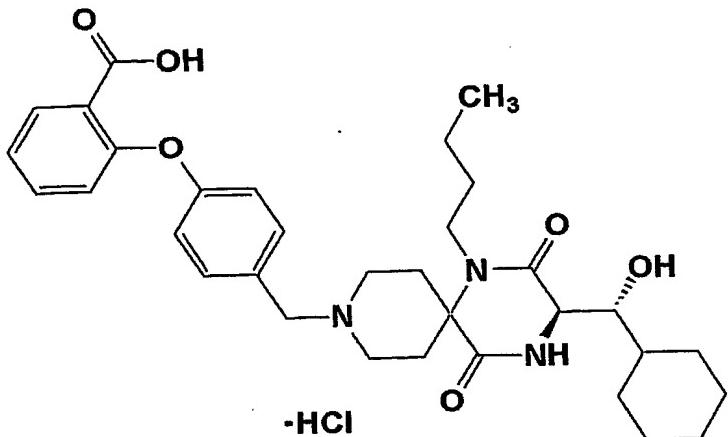
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48-7.40 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.91 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.52-2.19 (m, 3H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例2 (165)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(2-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0516】

【化194】



【0517】

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.54-3.09 (m, 5H), 2.50-1.15 (m, 17 H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例3(1)～実施例3(207)

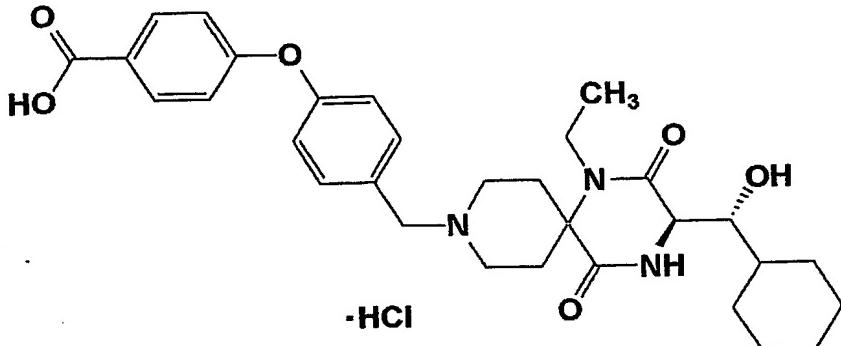
N-(4-ホルミルフェニル)メタンスルホンアミドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、および参考例2で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例2と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

### 実施例3(1)

(3R)-1-エチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0518】

【化195】



【0519】

TLC : Rf 0.66 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

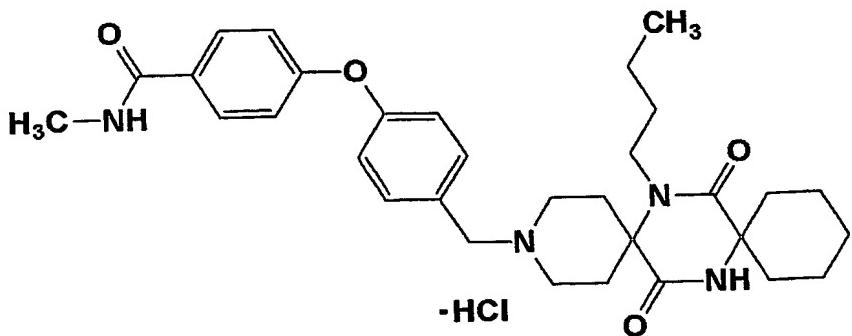
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.49–3.45 (m, 2H), 3.33–3.26 (m, 2H), 2.50–2.38 (m, 3H), 2.17–1.93 (m, 3H), 1.80–1.65 (m, 4H), 1.34–1.17 (m, 6H), 1.00–0.87 (m, 2H)。

実施例3(2)

7-ブチル-8, 16-ジオキソ-3-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル-3, 7, 15-トリアザジスピロ[5.2.5.2]ヘキサデカン・塩酸塩

【0520】

【化196】



【0521】

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

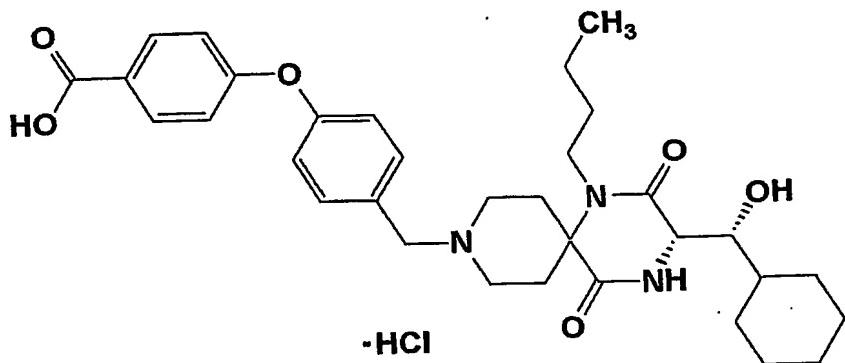
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 12H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例3(3)

(3S)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0522】

## 【化197】



## 【0523】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

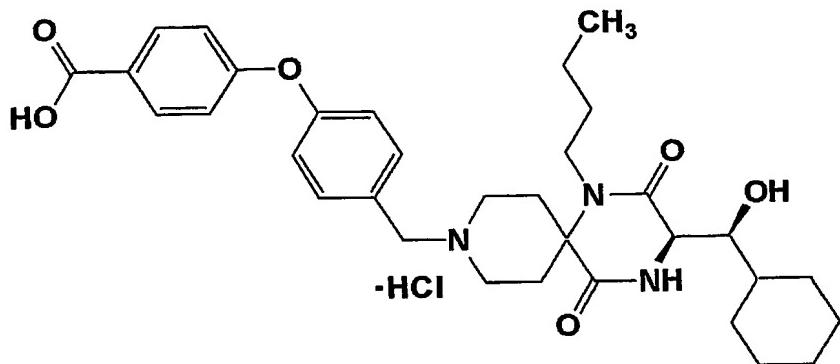
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.64-3.41 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 7H), 1.05-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(4)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1S)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0524】

## 【化198】



## 【0525】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

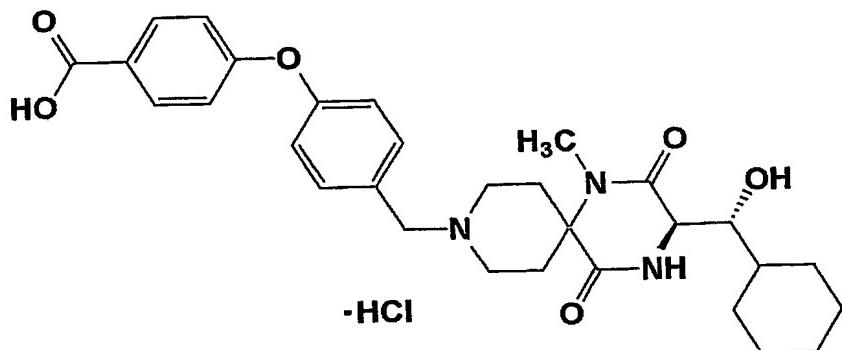
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.64-3.41 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 7H), 1.05-0.84 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(5)

(3R)-1-メチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0526】

## 【化199】



## 【0527】

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 4 : 1) ;

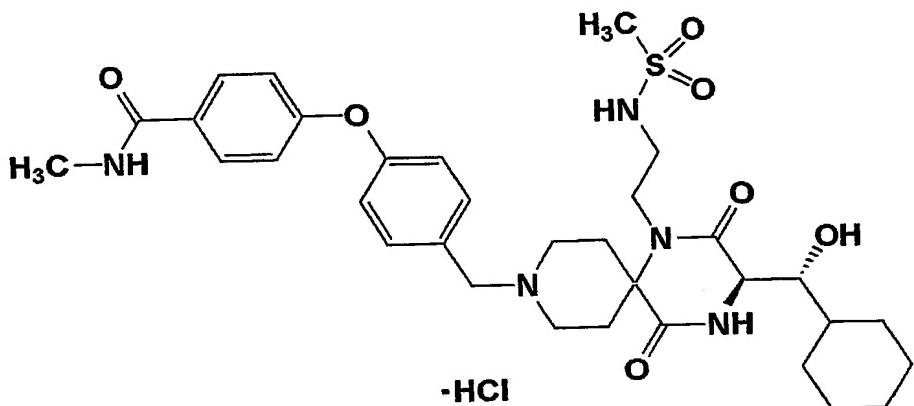
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50–3.46 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.60–2.36 (m, 3H), 2.12–1.94 (m, 3H), 1.80–1.64 (m, 4H), 1.38–1.18 (m, 3H), 1.00–0.88 (m, 2H)。

実施例3(6)

(3R)-1-(2-メチルスルホニルアミノエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0528】

## 【化200】



## 【0529】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

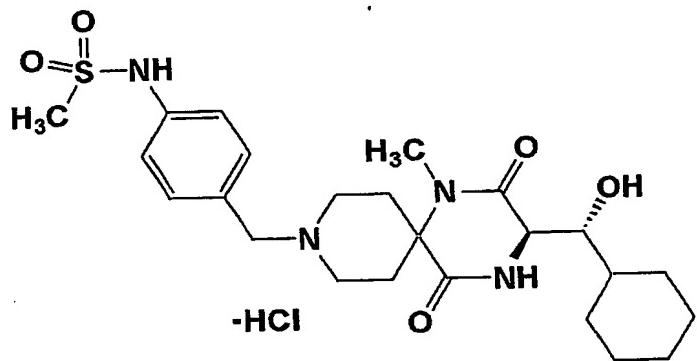
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.55-3.10 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.34-2.10 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

実施例3(7)

(3R)-1-methyl-2,5-dioxo-3-(1R)-1-hydroxy-1-spiro[4-methylcyclohexylmethyl]aziridine-4-carbonyl-9-(4-methylsulfonylphenyl)octane-1,4-dione  
1-(4-methylsulfonylphenyl)-1-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0530】

## 【化201】



## 【0531】

TLC : Rf 0.22 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

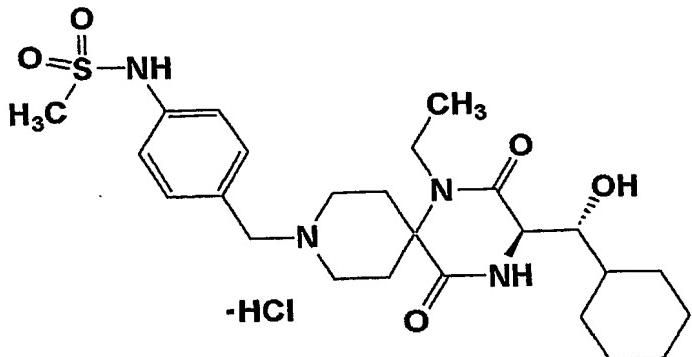
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.37-3.3 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.80-1.66 (m, 4H), 1.33-1.14 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 2H)。

実施例3(8)

(3R)-1-エチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0532】

## 【化202】



## 【0533】

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

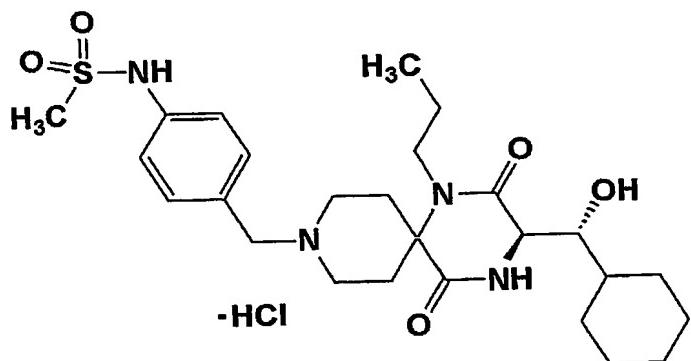
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.49-2.26 (m, 3H), 2.15-1.91 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.34-1.16 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 2H)。

実施例3 (9)

(3R)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0534】

【化203】



【0535】

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル：メタノール=4:1)；

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.46–3.42 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.49–2.28 (m, 3H), 2.14–1.91 (m, 3H), 1.80–1.64 (m, 5H), 1.47–1.18 (m, 4H), 1.00–0.87 (m, 5H)。

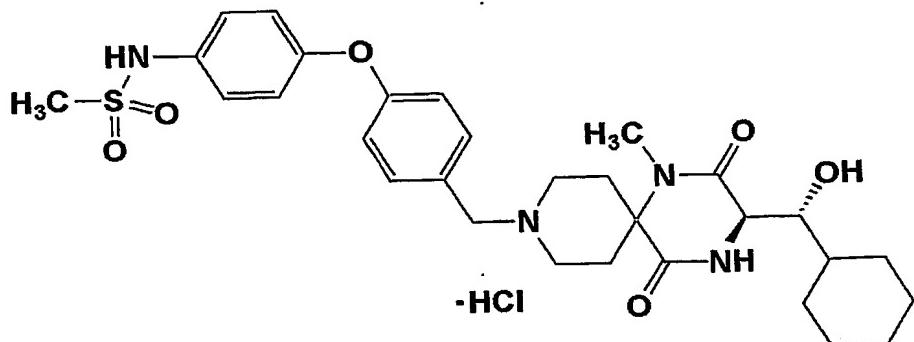
### 実施例3 (10)

(3R)-1-メチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・

塩酸塩

【0536】

## 【化204】



## 【0537】

TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

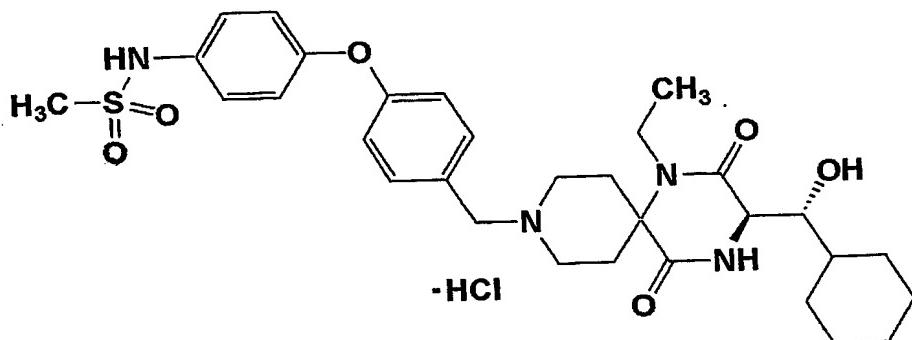
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.34–3.33 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.52–2.23 (m, 3H), 2.04–1.92 (m, 3H), 1.80–1.64 (m, 4H), 1.34–1.14 (m, 3H), 1.01–0.87 (m, 2H)。

実施例3(11)

(3R)-1-エチル-2,5-ジオキソ-3-(1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0538】

## 【化205】



## 【0539】

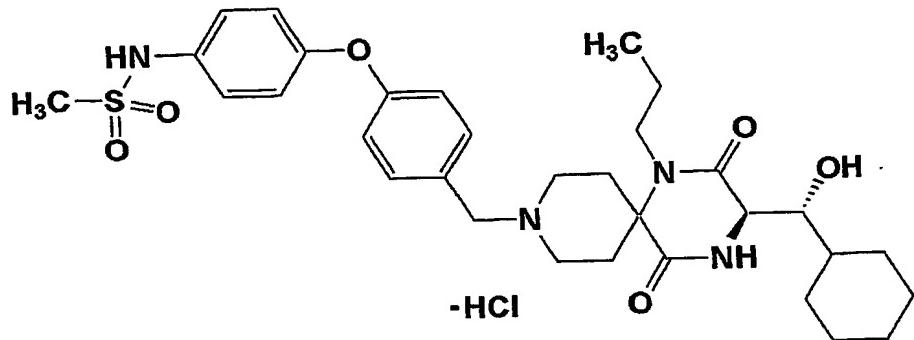
TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.76–3.60 (m, 2H), 3.46–3.42 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.48–2.25 (m, 3H), 2.16–1.92 (m, 3H), 1.80–1.64 (m, 4H), 1.39–1.16 (m, 6H), 1.00–0.87 (m, 2H)。

実施例3 (12)

(3R) - 1 - プロピル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシリメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン  
 • 塩酸塩

## 【0540】

## 【化206】



## 【0541】

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

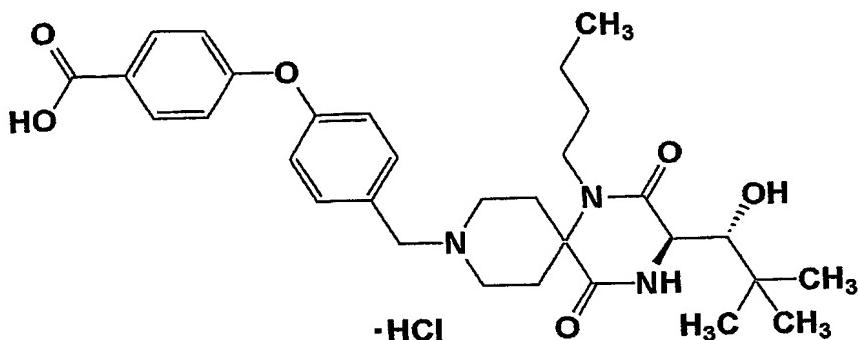
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.48-2.24 (m, 3H), 2.14-1.91 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.50-1.14 (m, 4H), 1.01-0.87 (m, 5H)。

実施例3(13)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0542】

【化207】



【0543】

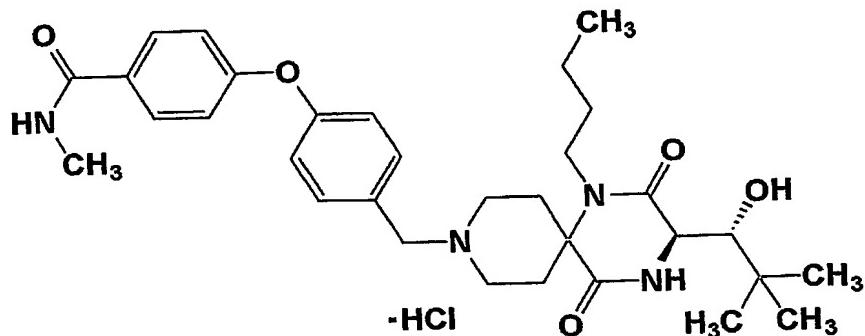
TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.60–3.20 (m, 6H), 2.60–2.35 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.70–1.30 (m, 4H), 0.99 (s, 9H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (14)

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0544】

【化208】



【0545】

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

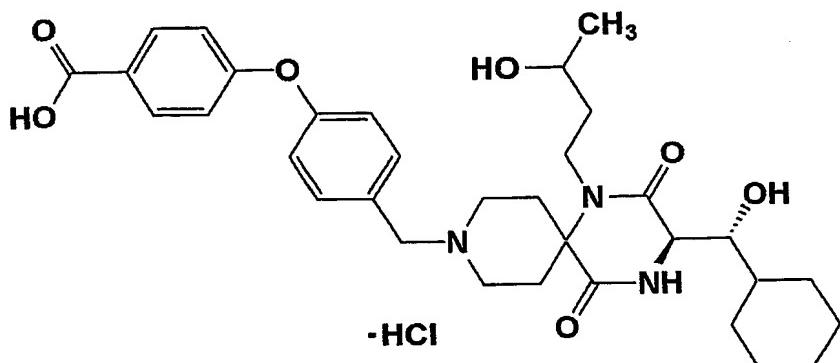
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.05 (m, 4H), 1.70-1.30 (m, 4H), 0.99 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3 (15)

(3R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0546】

## 【化209】



## 【0547】

TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

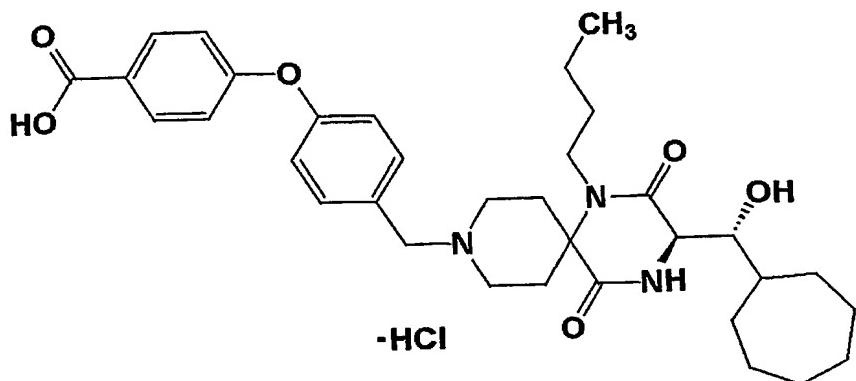
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.16 (dd,  $J = 3.6, 2.1$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 3H), 2.16-1.92 (m, 4H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.50-1.17 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

実施例3(16)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0548】

## 【化210】



## 【0549】

TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

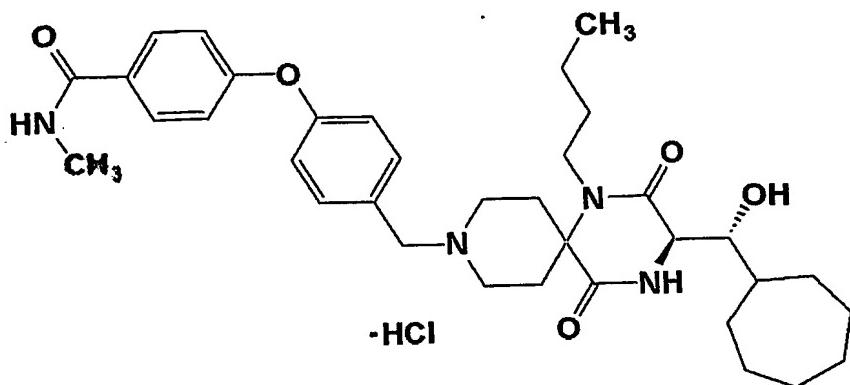
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 3H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.51-1.17 (m, 21H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(17)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0550】

【化211】



【0551】

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

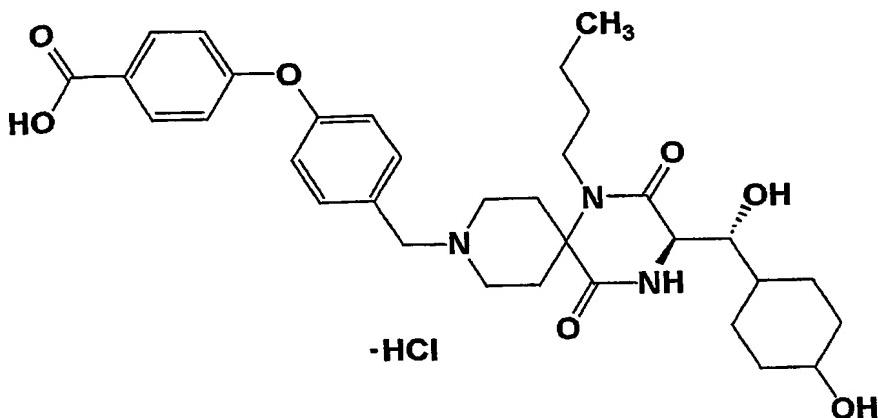
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55–3.44 (m, 3H), 3.30–3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.50–1.21 (m, 21H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例3 (18)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(c i s-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0552】

## 【化212】



## 【0553】

TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

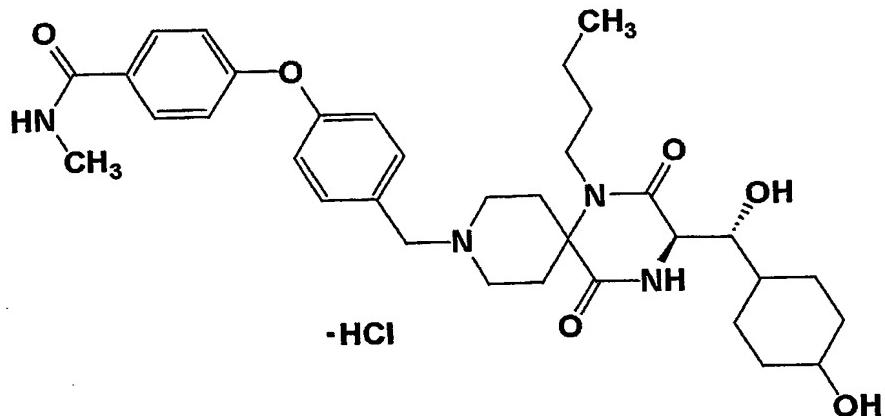
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 3H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.18 (m, 13H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(19)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(c<sub>i</sub> s-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0554】

## 【化213】



## 【0555】

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

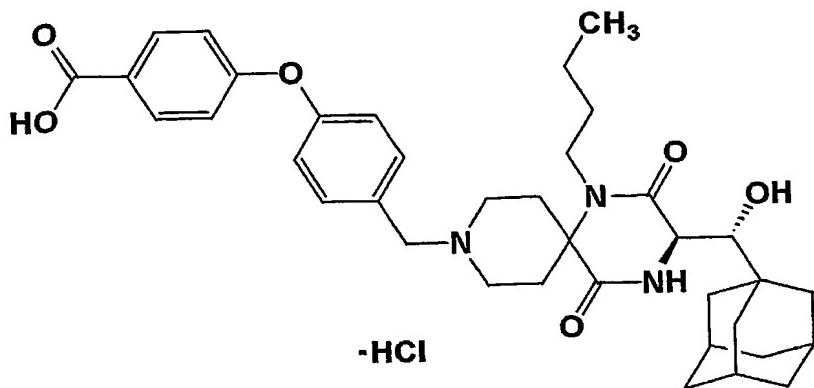
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01-3.69 (m, 3H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 2 H), 2.91 (s, 3H), 2.51-1.30 (m, 17H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(20)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-アダマンチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0556】

## 【化214】



## 【0557】

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル:メタノール=2:1) ;

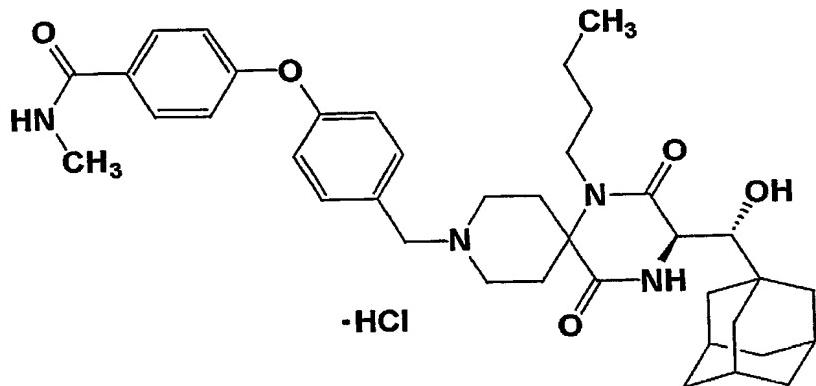
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.55-2.10 (m, 4H), 1.98-1.33 (m, 19H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(21)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-アダマンチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0558】

【化215】



【0559】

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

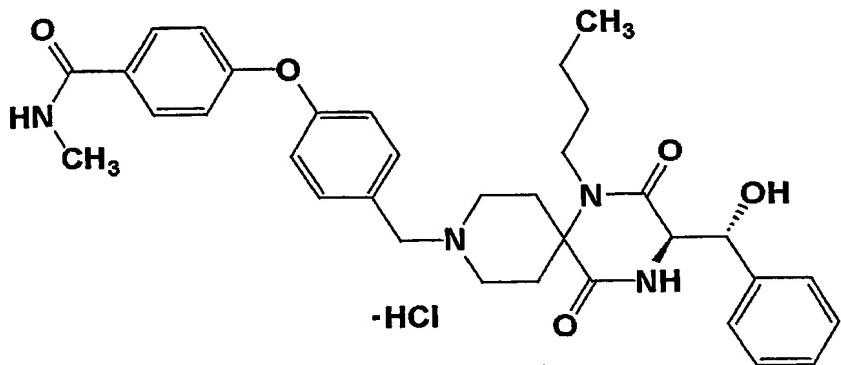
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.54-2.10 (m, 4H), 1.95-1.33 (m, 19H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例3 (22)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0560】

## 【化216】



## 【0561】

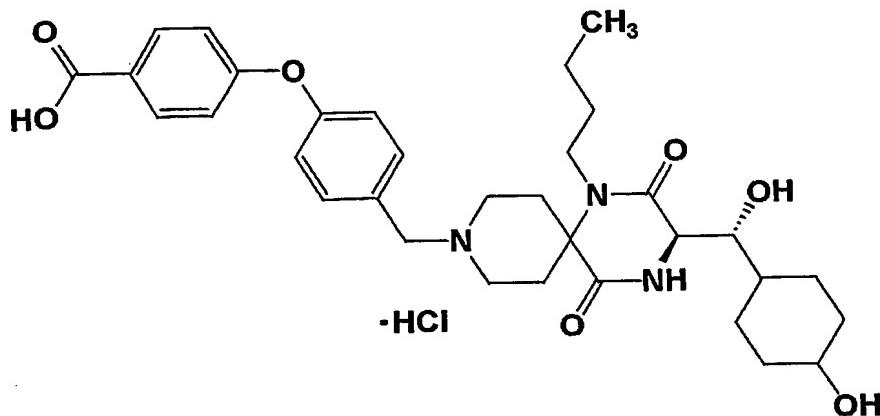
TLC : Rf 0.17 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.23 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.49-3.05 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.01 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), -0.02 (br d, J = 14.7 Hz, 1H)。

実施例3(23)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0562】

## 【化217】



## 【0563】

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 3 : 1) ;

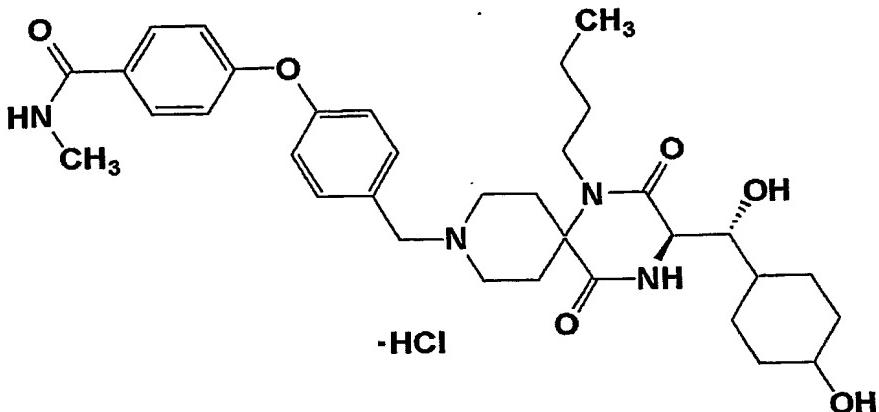
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.58-2.43 (m, 3H), 2.12-1.68 (m, 6H), 1.40-0.93 (m, 8H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(24)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0564】

## 【化218】



## 【0565】

TLC : Rf 0.77 (塩化メチレン : メタノール = 3 : 1) ;

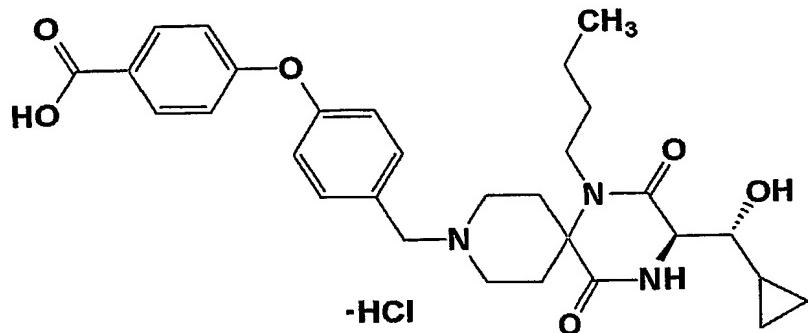
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.62-3.36 (m, 5H), 3.30-3.24 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.41-2.25 (m, 3H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.70-0.91 (m, 11H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(25)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0566】

【化219】



【0567】

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

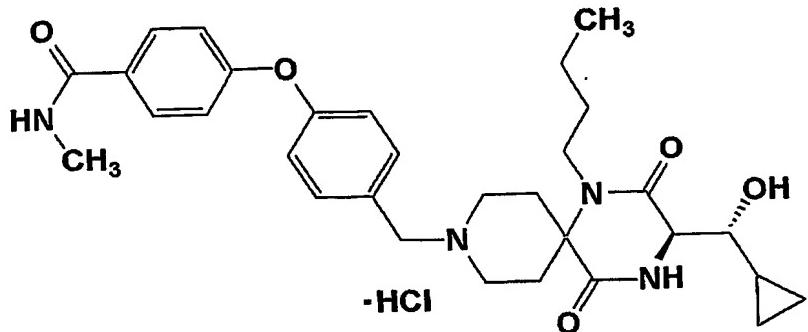
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 4H), 3.14 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.60-0.43 (m, 2H), 0.33 (m, 1H), 0.24 (m, 1H)。

### 実施例3(26)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0568】

【化220】



【0569】

TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

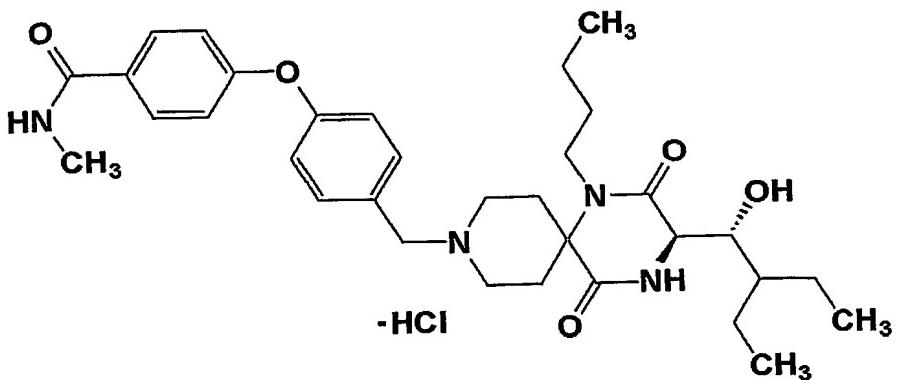
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.54–3.40 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.55–2.30 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.71–1.48 (m, 2H), 1.48–1.32 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.60–0.43 (m, 2H), 0.32 (m, 1H), 0.24 (m, 1H)。

### 実施例3 (27)

(3R) - 1 - プチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フエニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0570】

## 【化221】



## 【0571】

TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

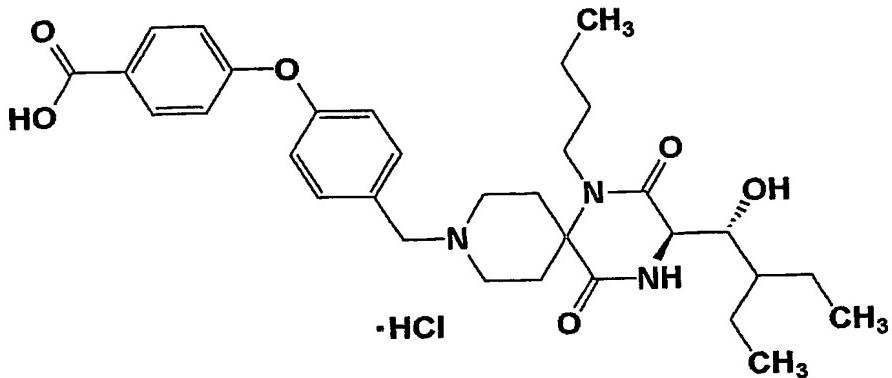
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.55-2.10 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(28)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0572】

## 【化222】



## 【0573】

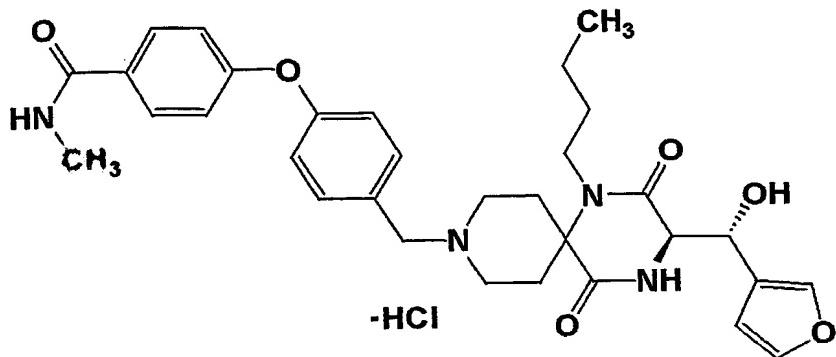
TLC : Rf 0.70 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.60-2.10 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(29)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(フラン-3-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0574】

## 【化223】



## 【0575】

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

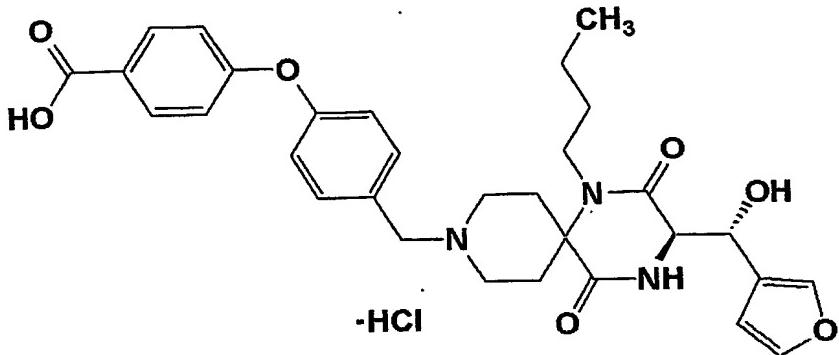
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.38 (m, 1H), 5.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.45-2.00 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 4H), 1.05 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(30)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(フラン-3-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0576】

## 【化224】



## 【0577】

TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

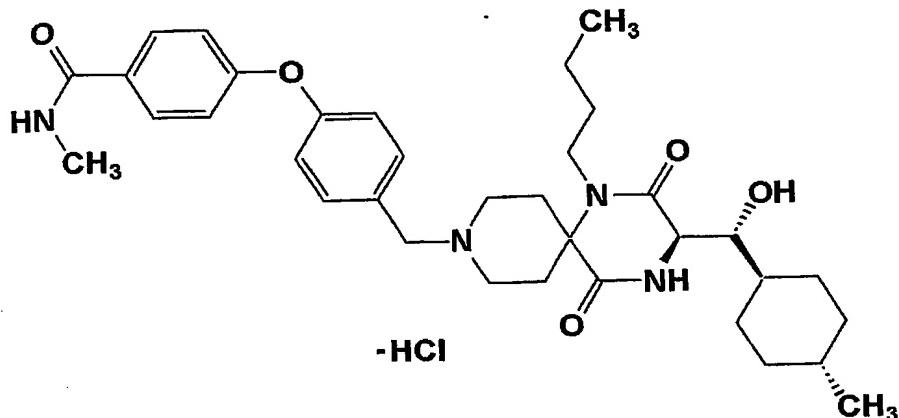
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (m, 1H), 5.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89-3.70 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.45-2.00 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 4H), 1.10 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(31)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0578】

【化225】



【0579】

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

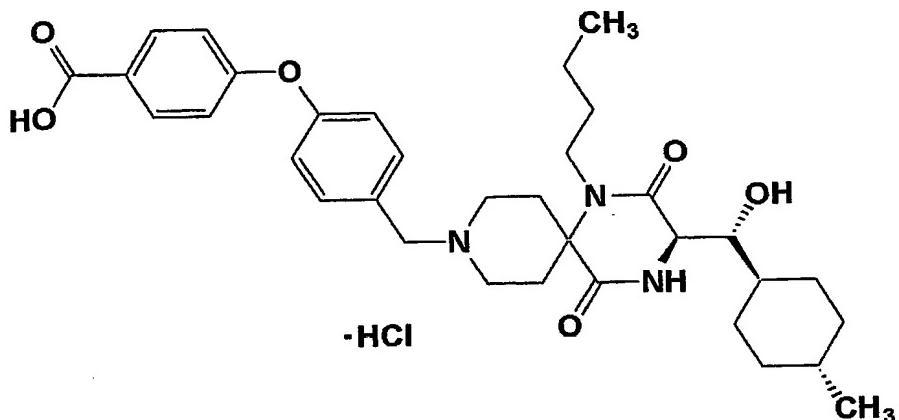
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 3H), 3.30-3.11 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.19-1.83 (m, 4H), 1.78-1.59 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 4H), 1.04-0.89 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (32)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(trans-4-メチルシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0580】

【化226】



【0581】

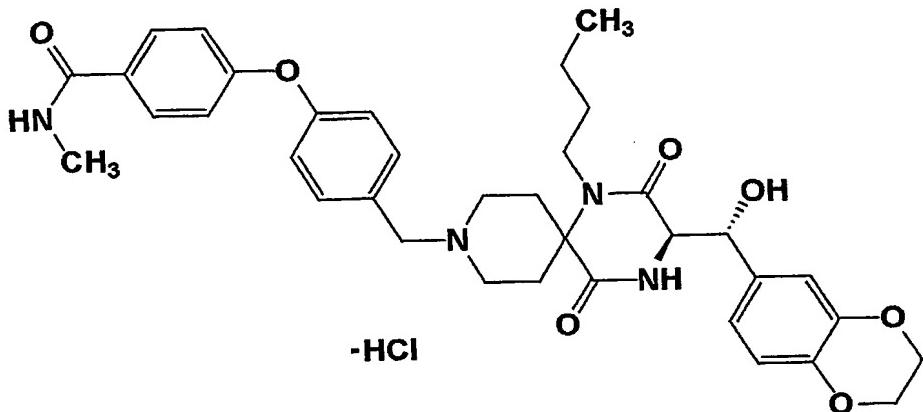
TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.58-2.30 (m, 3H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.46-1.21 (m, 4H), 1.02-0.89 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H)。

実施例3(33)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0582】

【化227】



【0583】

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

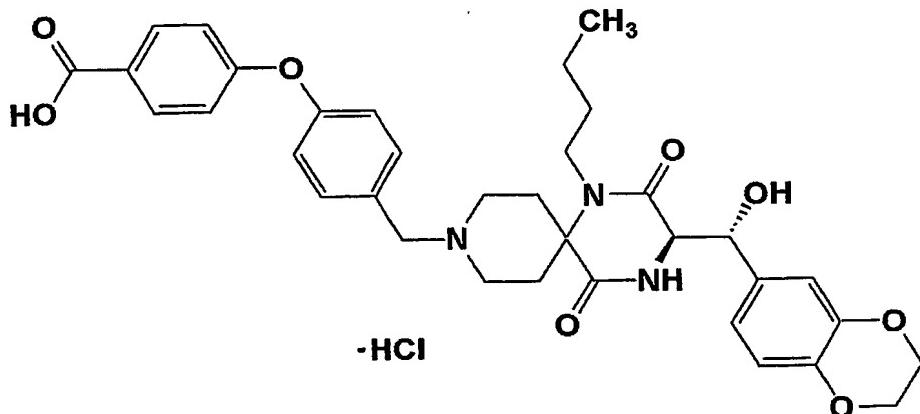
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.78-6.76 (m, 3H), 5.10 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.40-3.15 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.02 (br d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.55-1.20 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.34 (br d,  $J = 15.3$  Hz, 1H)。

### 実施例3(34)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0584】

## 【化228】



## 【0585】

TLC : Rf 0.11 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

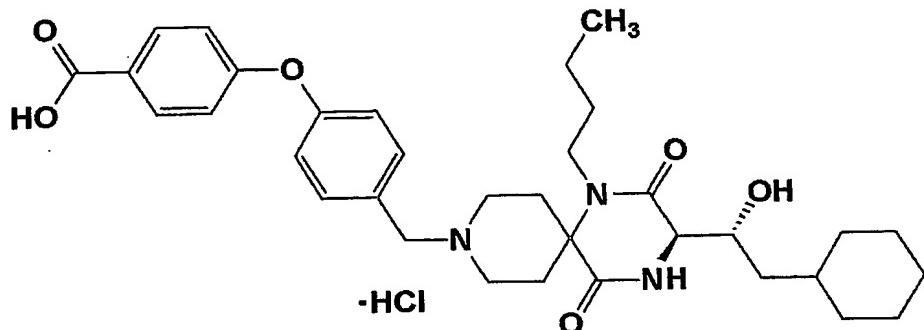
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.78–6.76 (m, 3H), 5.10 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.40–3.10 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.03 (br d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.55–1.20 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.35 (br d,  $J = 15.3$  Hz, 1H)。

実施例3(35)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-シクロヘキシリエチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0586】

【化229】



【0587】

TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン:メタノール=5:1);

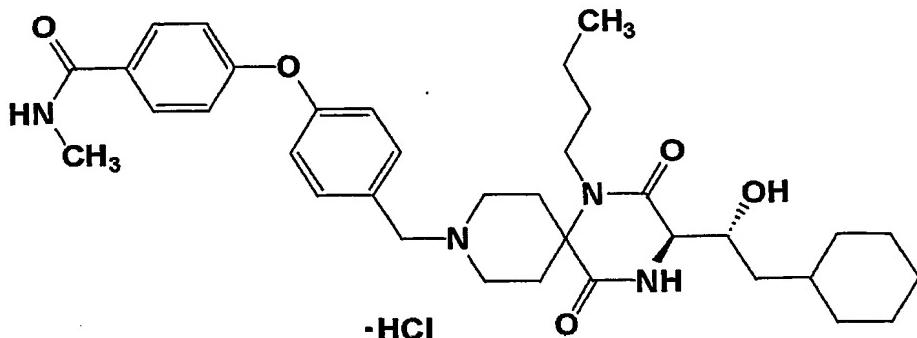
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.97-3.79 (m, 4H), 3.50-3.34 (m, 4H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.15 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 1.82 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.71-1.15 (m, 14H), 1.02-0.82 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例3(36)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-シクロヘキシリルエチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0588】

【化230】



【0589】

TLC : Rf 0.79 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

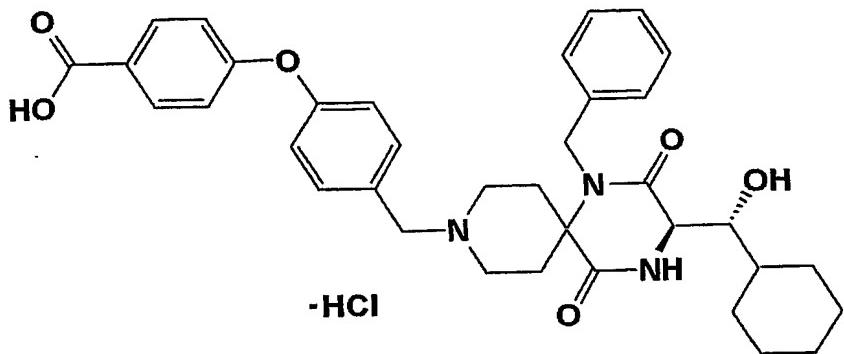
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.50-3.34 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.50-2.36 (m, 3H), 2.13 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.71-1.15 (m, 14H), 1.01-0.82 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例3(37)

(3R)-1-ベンジル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0590】

## 【化231】



## 【0591】

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

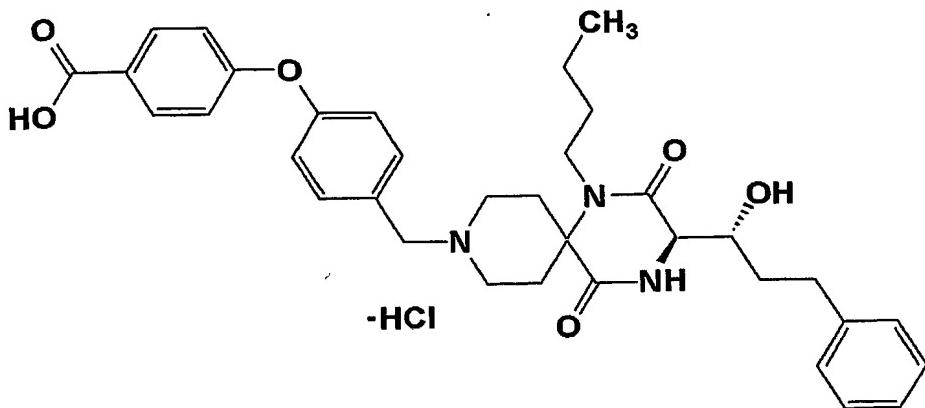
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.32–7.19 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.00 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.48–3.32 (m, 3H), 2.62–2.34 (m, 3H), 2.06–1.69 (m, 7H), 1.31–1.14 (m, 3H), 1.00–0.90 (m, 2H)。

実施例3 (38)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0592】

## 【化232】



## 【0593】

TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

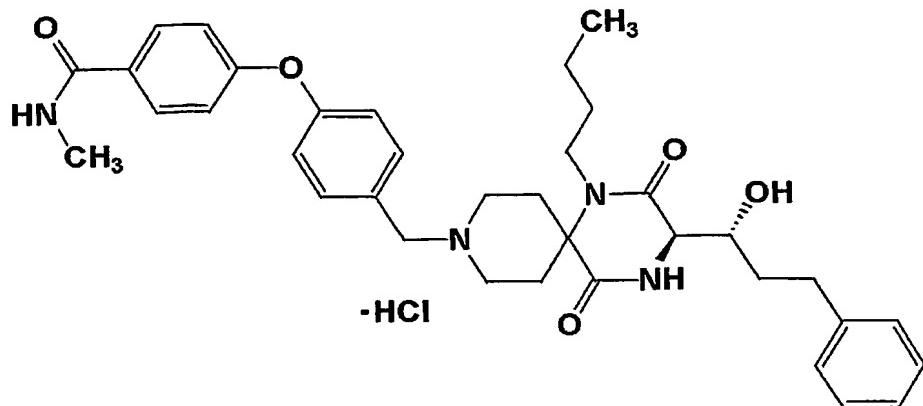
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27–7.12 (m, 7H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.98–3.79 (m, 3H), 3.49–3.42 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.47–2.13 (m, 4H), 1.93–1.18 (m, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(39)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0594】

## 【化233】



## 【0595】

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

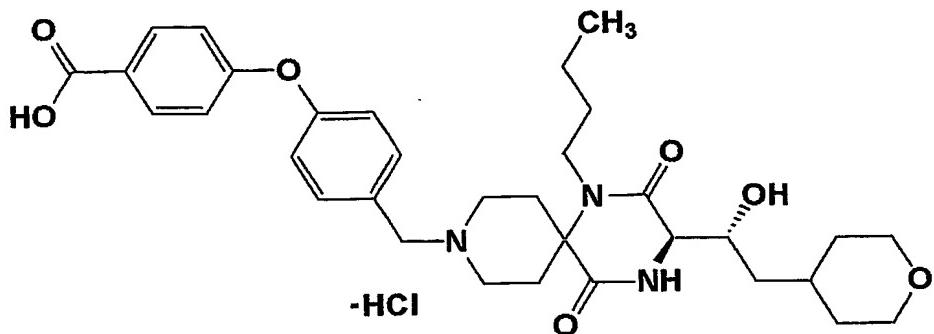
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.26–7.13 (m, 7H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.97–3.75 (m, 3H), 3.49–3.34 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.49–2.12 (m, 4H), 1.95–1.31 (m, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3 (4.0)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0596】

【化234】



【0597】

TLC : Rf 0.58 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.1) ;

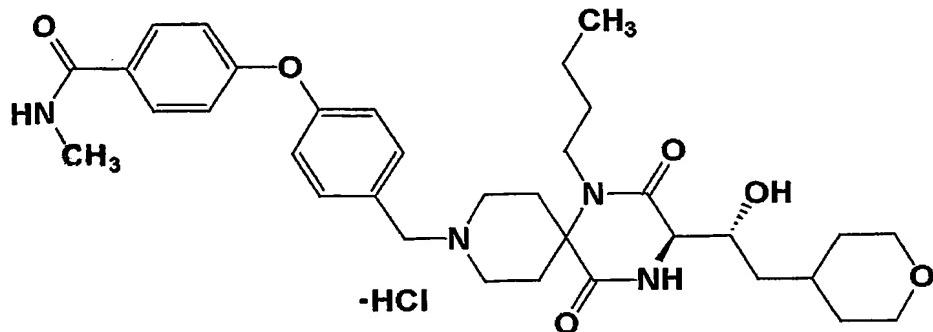
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.98–3.80 (m, 7H), 3.60–3.30 (m, 5H), 2.55–2.30 (m, 3H), 2.16 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.85–1.10 (m, 11H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例3 (41)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0598】

【化235】



【0599】

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

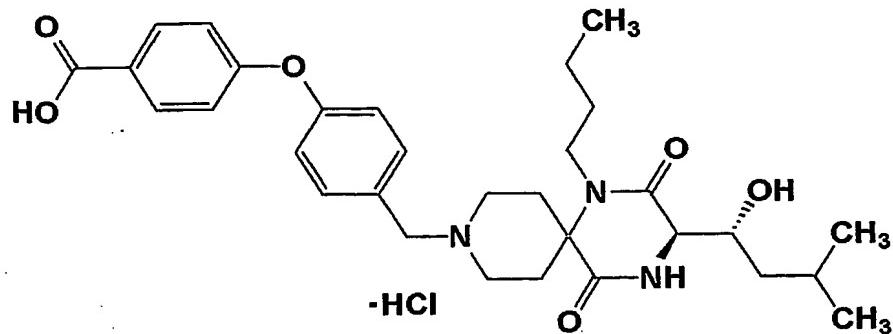
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.10–3.80 (m, 7H), 3.60–3.30 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.55–2.30 (m, 3H), 2.16 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.90–1.10 (m, 11H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3(4.2)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0600】

【化236】



## 【0601】

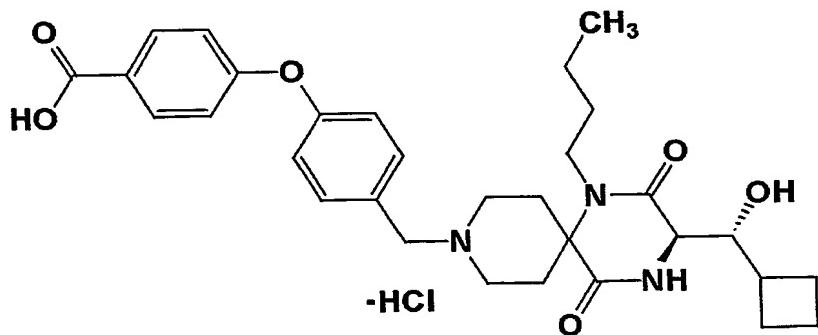
TLC : Rf 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17  
 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.98–3.78  
 (m, 4H), 3.52–3.34 (m, 4H), 2.55–2.30 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.82–1.31  
 (m, 6H), 1.20 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H)  
 , 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

## 実施例3 (4.3)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロブチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0602】

## 【化237】



## 【0603】

TLC : Rf 0.68 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 2 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14  
 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.90 (m, 1  
 H), 3.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1  
 H), 3.53–3.40 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.43–2.  
 H), 1.90 (s, 1H)。

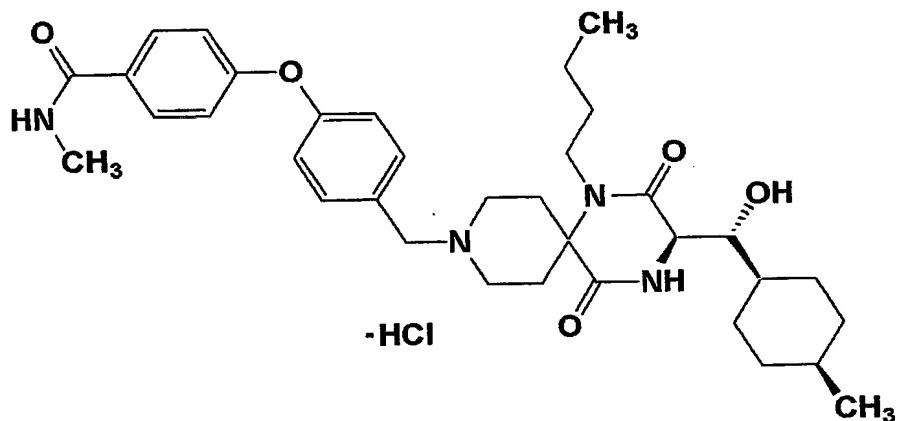
37 (m, 2H), 2.15–1.29 (m, 11H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

### 寒施例3 (4 4)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(cis-4-メチルシクロヘキシル) メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

[0604]

【化238】



[0605]

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

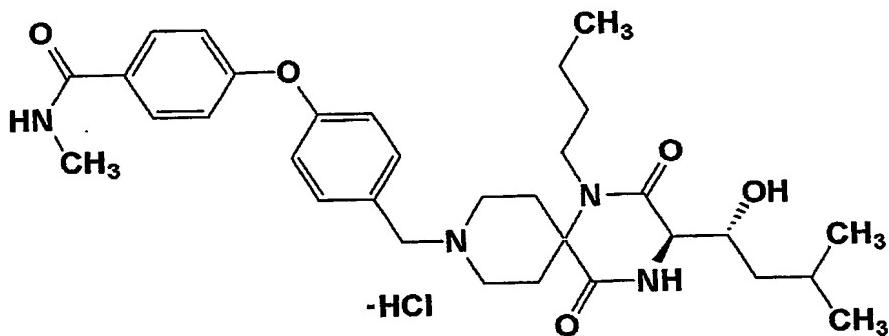
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.53–3.42 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.55–2.42 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.93–1.26 (m, 14H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

### 实施例 3 (4 5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0606】

【化239】



【0607】

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム：メタノール=10:1) ;

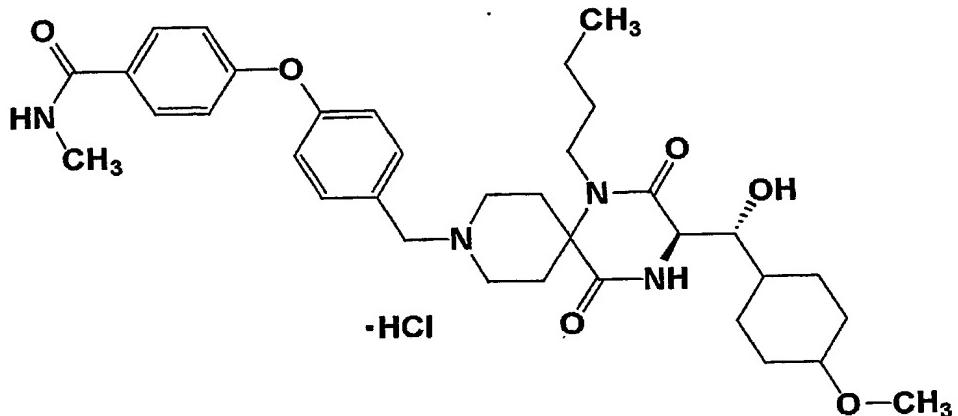
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.97-3.77 (m, 3H), 3.51-3.34 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.54-2.31 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67-1.28 (m, 5H), 1.20 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

### 実施例3(4.6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-3-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0608】

【化240】



【0609】

TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

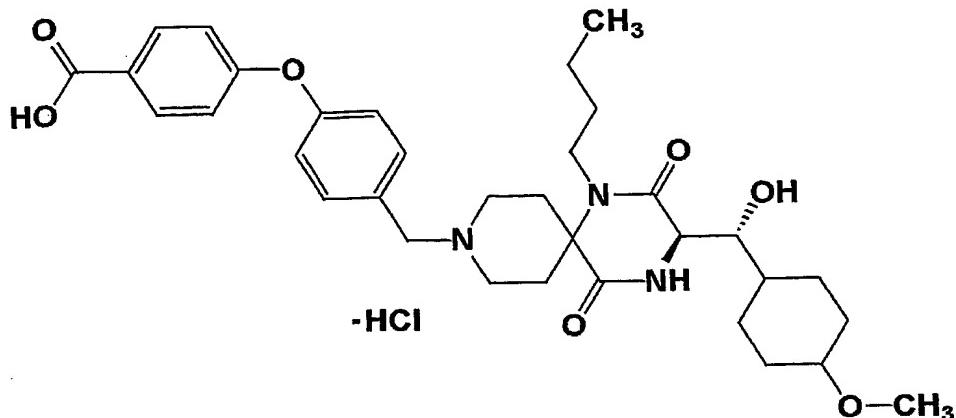
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.30-3.12 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.50-1.98 (m, 6H), 1.72-1.10 (m, 11H), 0.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (47)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(trans-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0610】

## 【化241】



## 【0611】

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

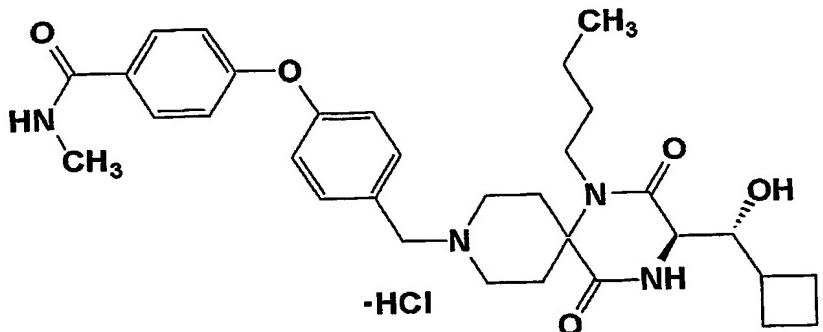
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.30-3.12 (m, 3H), 2.52-1.98 (m, 6H), 1.71-1.00 (m, 11H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(48)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロプロチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0612】

## 【化242】



## 【0613】

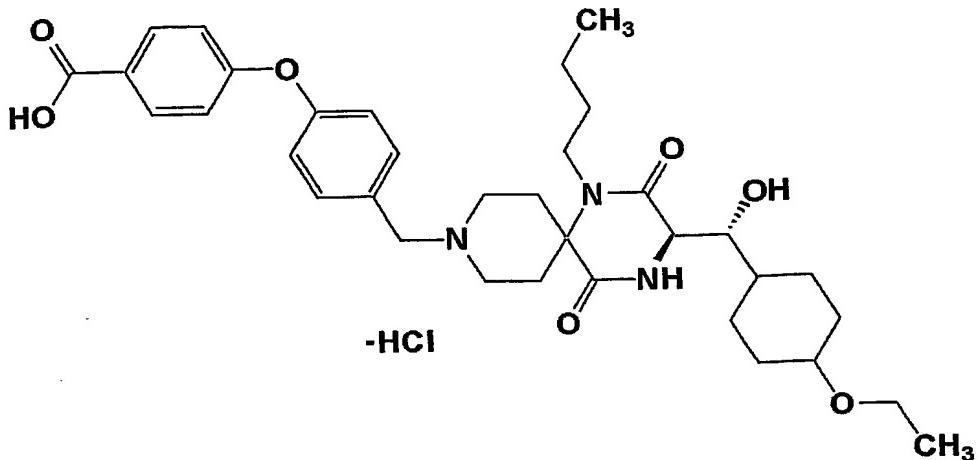
TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.75-2.38 (m, 4H), 2.14-1.31 (m, 11H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(4.9)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0614】

## 【化243】



## 【0615】

TLC :  $R_f$  0.35 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

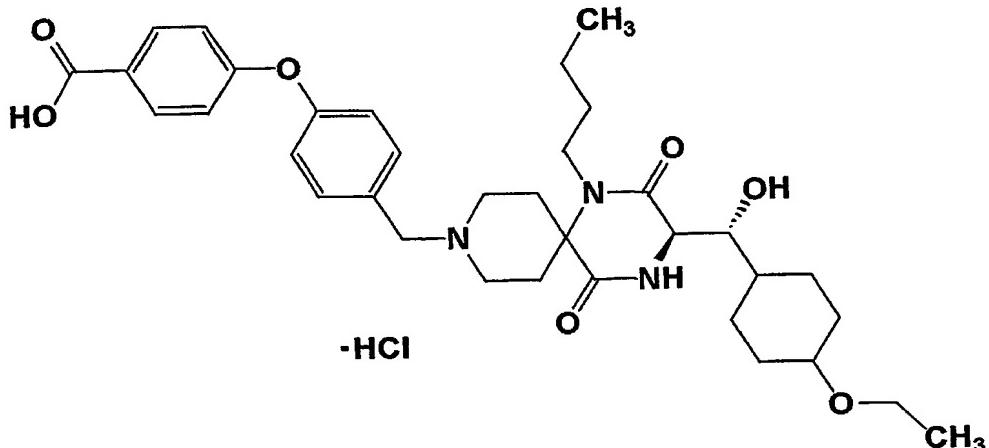
$\text{NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$  :  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54-3.15 (m, 8H), 2.51-1.31 (m, 17H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(50)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0616】

【化244】



【0617】

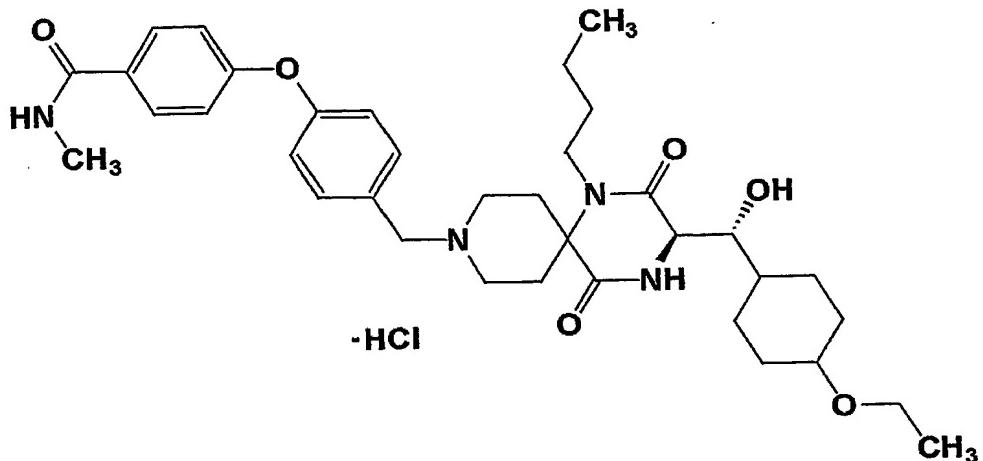
TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.15 (m, 8H), 2.50-0.93 (m, 17H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(51)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(cis-4-エトキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0618】

【化245】



[0619]

TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

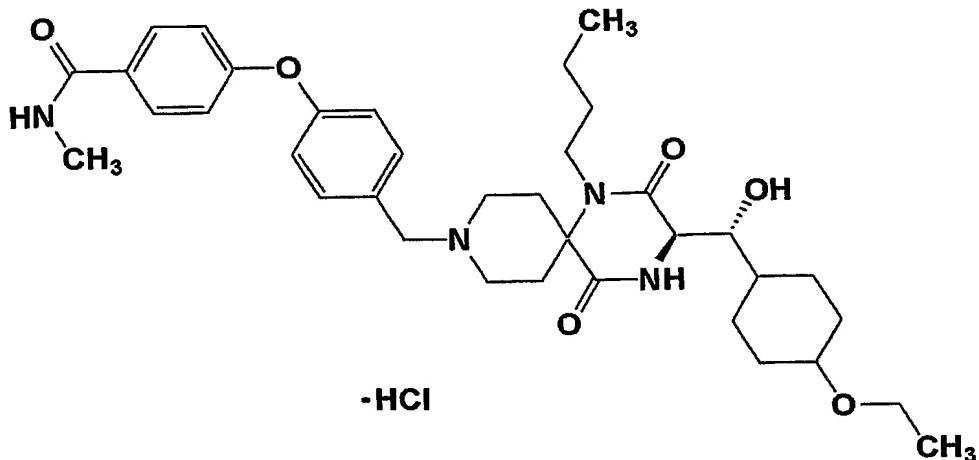
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55–3.20 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.49–1.31 (m, 17H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

### 实施例 3 (5 2)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(trans-4-エトキシシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0620】

【化246】



【0621】

TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

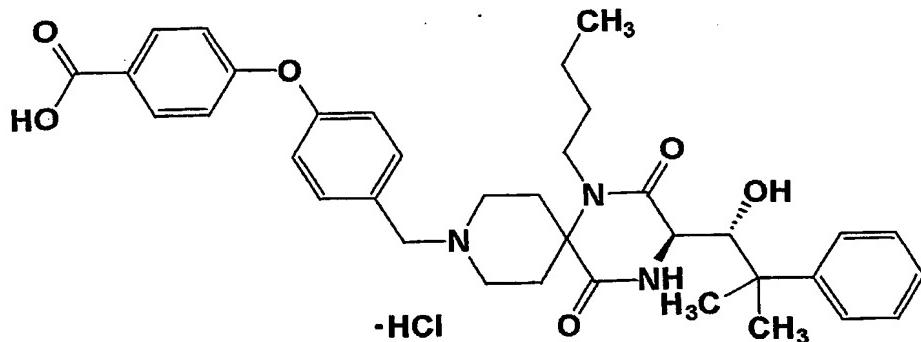
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.59-3.20 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.49-0.94 (m, 17H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例3 (53)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニルプロピル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0622】

## 【化247】



## 【0623】

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

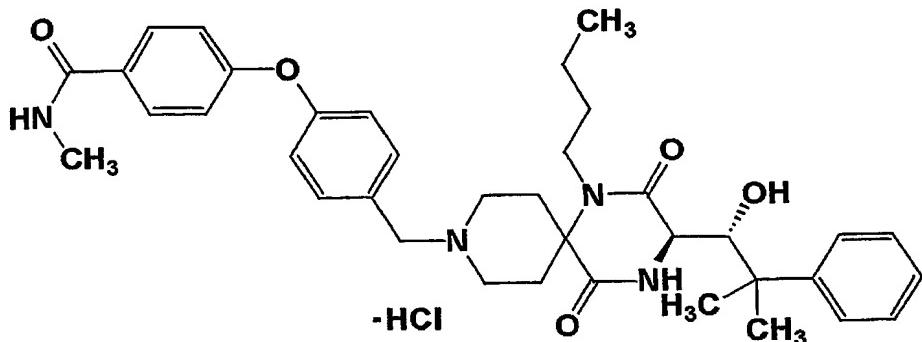
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50-3.15 (m, 4H), 2.55-2.20 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例3(54)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニルプロピル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0624】

## 【化248】



## 【0625】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

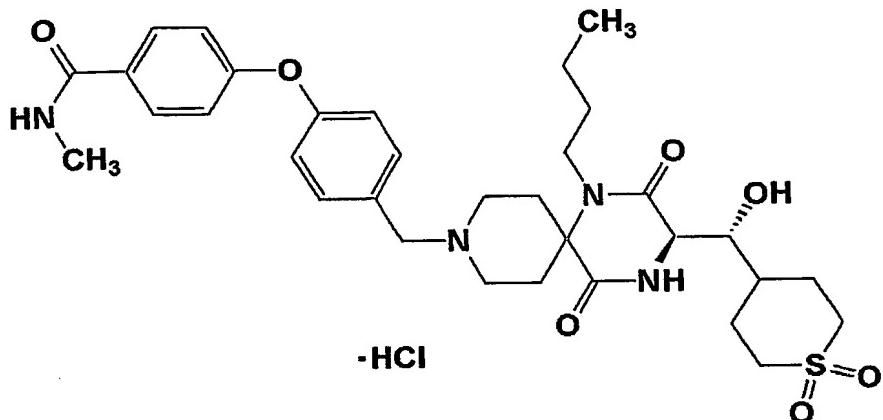
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.50-3.15 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.50-2.25 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(55)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0626】

## 【化249】



## 【0627】

TLC : Rf 0.68 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

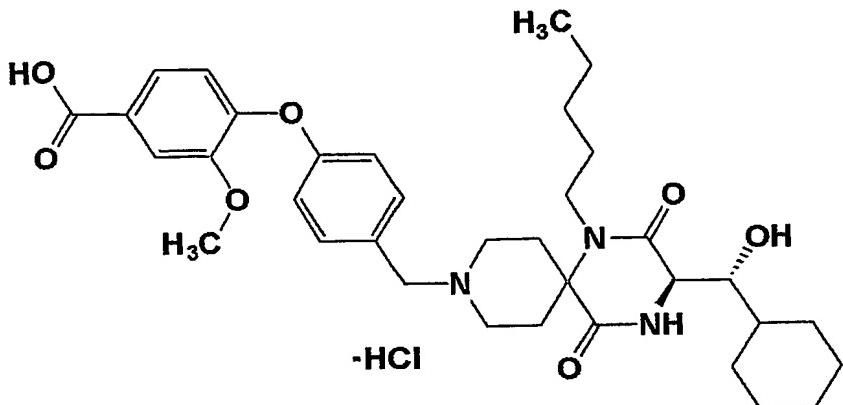
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.19 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.00 (m, 9H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.30 (m, 5H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (56)

(3R) - 1 - ペンチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - カルボキシ - 2 - メトキシフエノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0628】

【化250】



[0629]

TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

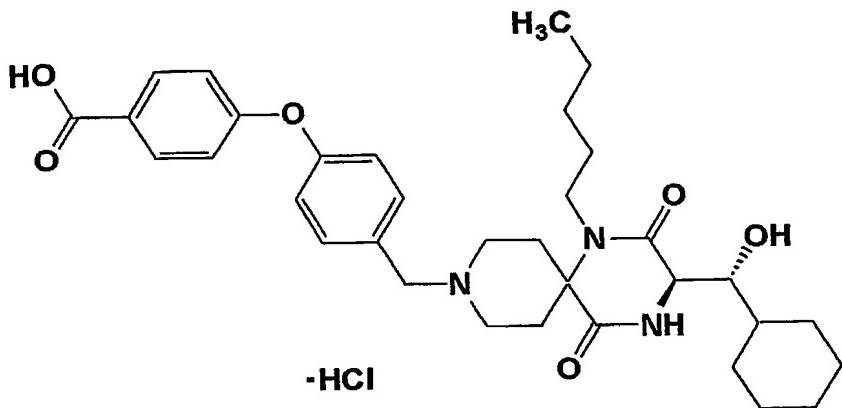
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.53–3.07 (m, 5H), 2.50–1.14 (m, 19H), 1.00–0.85 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

### 寒施例3 (57)

(3R)-1-ペンチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

[0630]

## 【化251】



## 【0631】

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

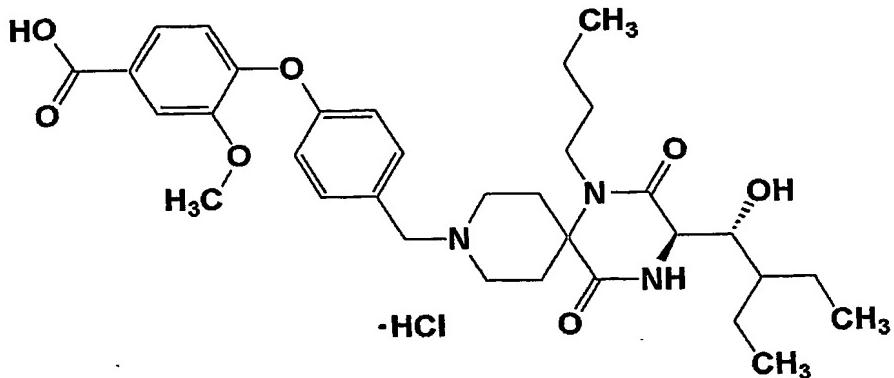
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.55-3.05 (m, 5H), 2.52-1.15 (m, 19H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(58)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4カルボキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0632】

## 【化252】



## 【0633】

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

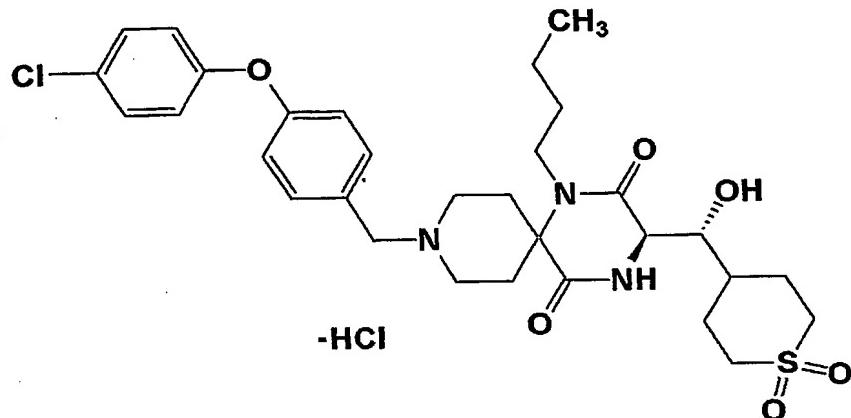
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.75 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.19 (m, 1H), 2.50–2.20 (m, 3H), 2.12 (br d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(59)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロチオピラン-1,1-ジオン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0634】

## 【化253】



## 【0635】

TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

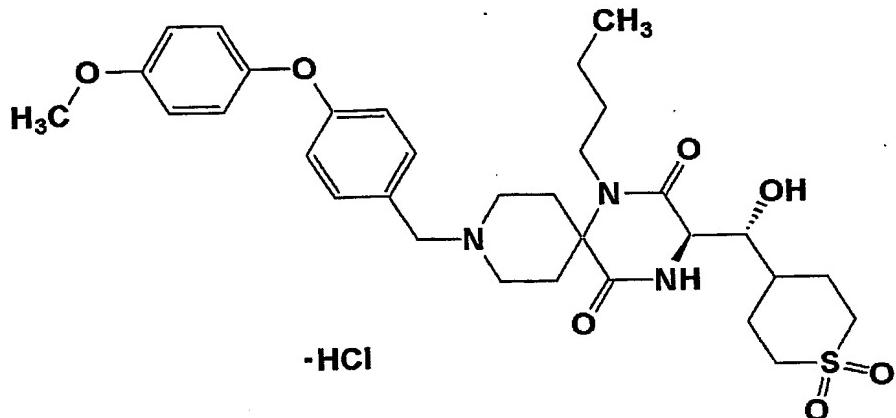
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.00 (m, 9H), 2.55-2.20 (m, 5H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3 (60)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロチオピラン-1, 1-ジオン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0636】

## 【化254】



## 【0637】

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

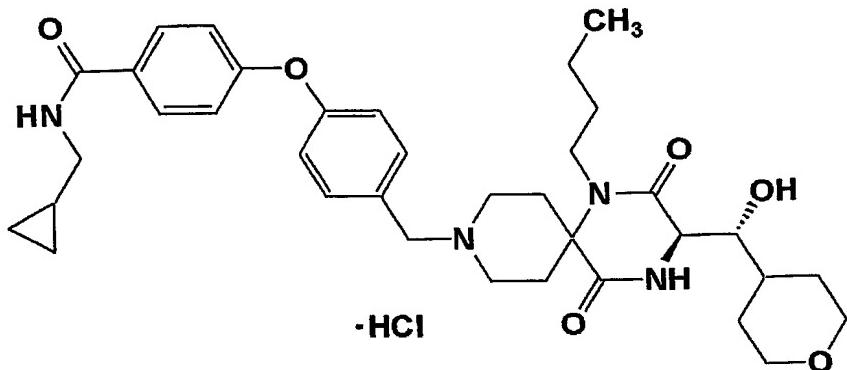
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.01–6.93 (m, 6H), 4.31 (s, 2H), 4.19 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60–3.00 (m, 9H), 2.55–2.20 (m, 5H), 2.20–2.00 (m, 2H), 1.90–1.60 (m, 3H), 1.50–1.30 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (61)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0638】

## 【化255】



## 【0639】

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

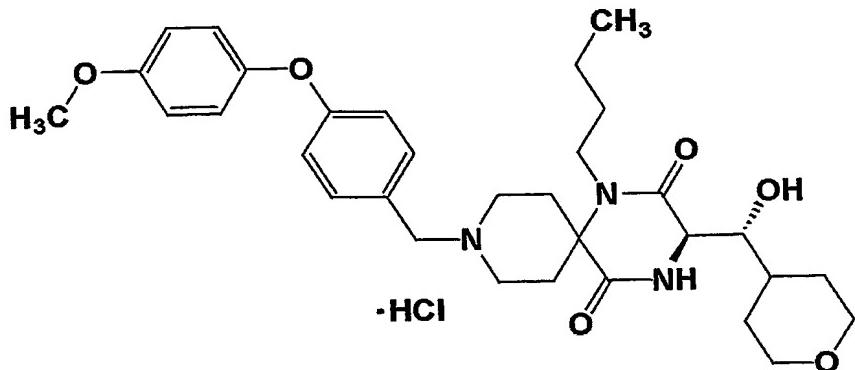
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.59-3.16 (m, 9H), 2.52-1.07 (m, 14H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.56-0.48 (m, 2H), 0.30-0.25 (m, 2H)。

実施例3(62)

(3R)-1-(ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0640】

## 【化256】



## 【0641】

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

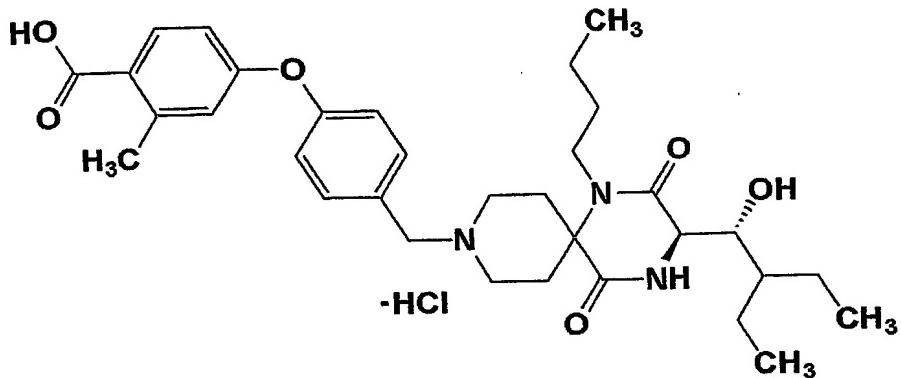
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.49 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.00–6.96 (m, 6H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.97–3.90 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75–3.20 (m, 8H), 2.50–1.18 (m, 13H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(63)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0642】

## 【化257】



## 【0643】

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

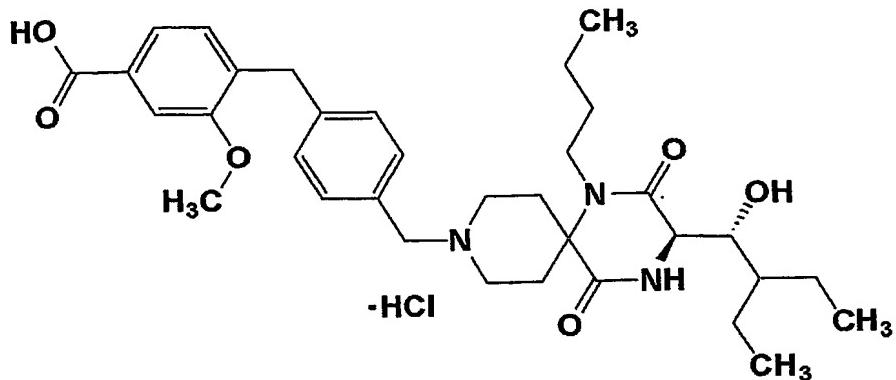
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50-2.25 (m, 3H), 2.13 (br d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (64)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0644】

## 【化258】



## 【0645】

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

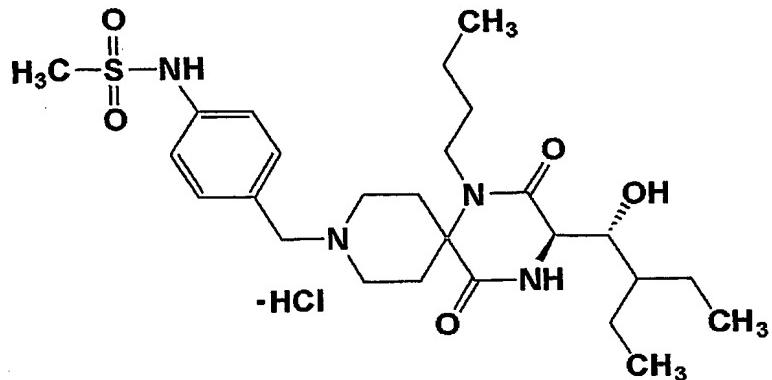
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.58-7.55 (m, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.10 (br d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (6.5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0646】

## 【化259】



## 【0647】

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

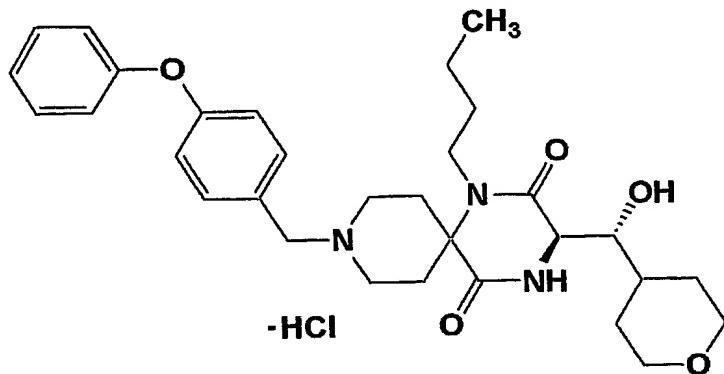
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.50–2.20 (m, 3H), 2.11 (br d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (66)

(3R)-1-ブチル-2-, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-フェノキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0648】

## 【化260】



## 【0649】

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

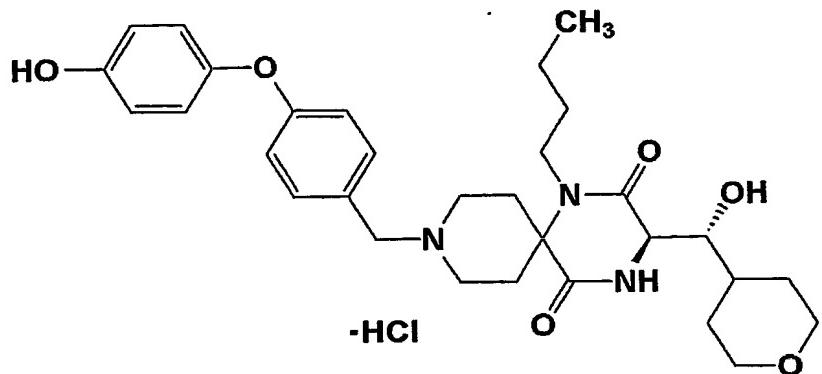
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.08-3.87 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 5H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.56-2.22 (m, 3H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.55-1.16 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (67)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0650】

## 【化261】



## 【0651】

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

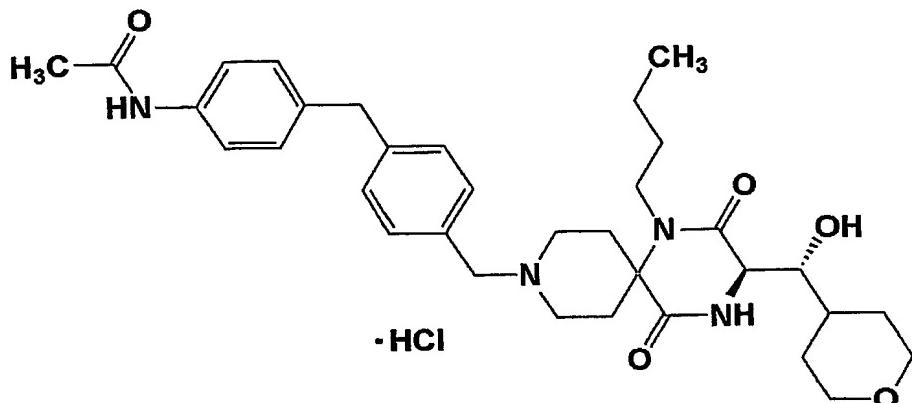
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.47 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.08-3.88 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 5H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.54-2.20 (m, 3H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.55-1.15 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (68)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェニルメチル) フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0652】

## 【化262】



## 【0653】

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

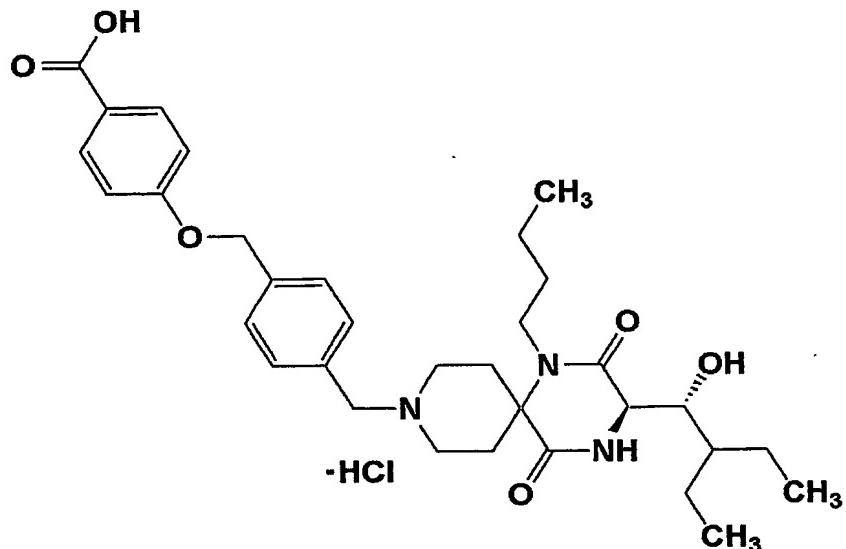
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48-7.40 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07-3.87 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 5H), 3.30-3.04 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.17-1.91 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(69)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0654】

## 【化263】



## 【0655】

TLC : Rf 0.39 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

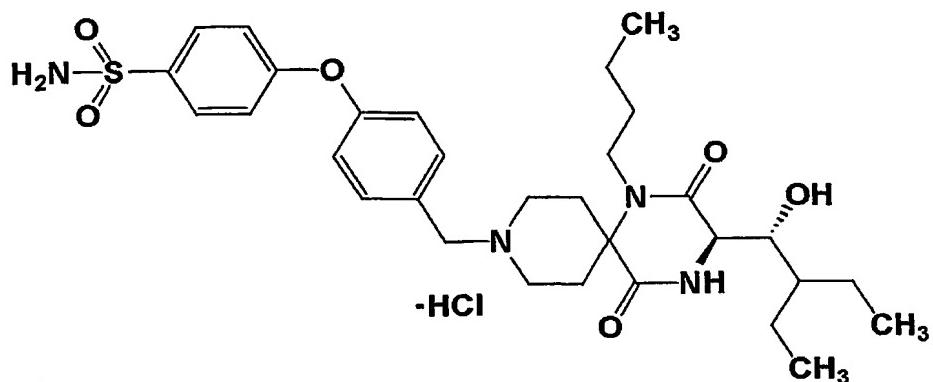
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (s, 4H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H) 4.37 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.55-2.22 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.82-1.50 (m, 4H), 1.50-1.24 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(70)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-アミノスルホニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0656】

## 【化264】



## 【0657】

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

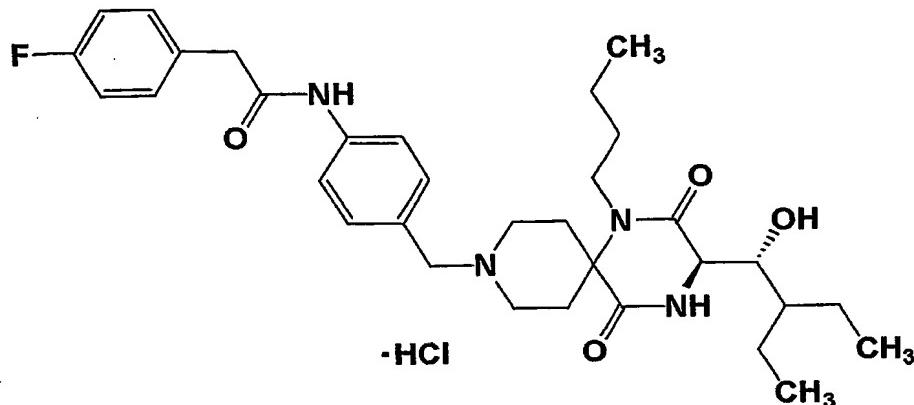
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60–3.30 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.50–2.10 (m, 4H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(71)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-フルオロフェニルメチルカルボニルアミノ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0658】

## 【化265】



## 【0659】

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

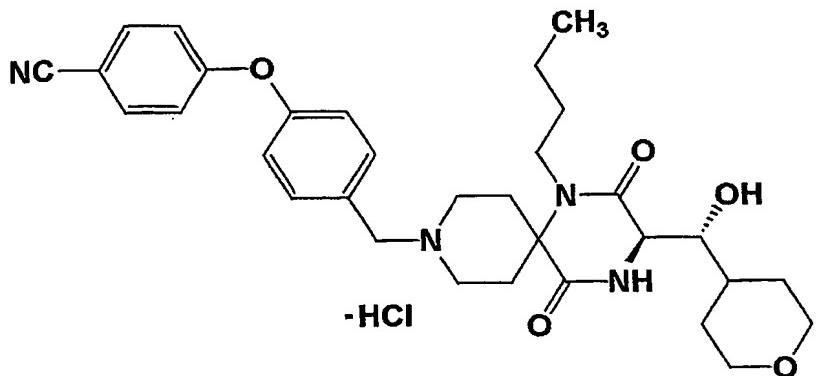
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(72)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シアノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0660】

## 【化266】



## 【0661】

TLC : Rf 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

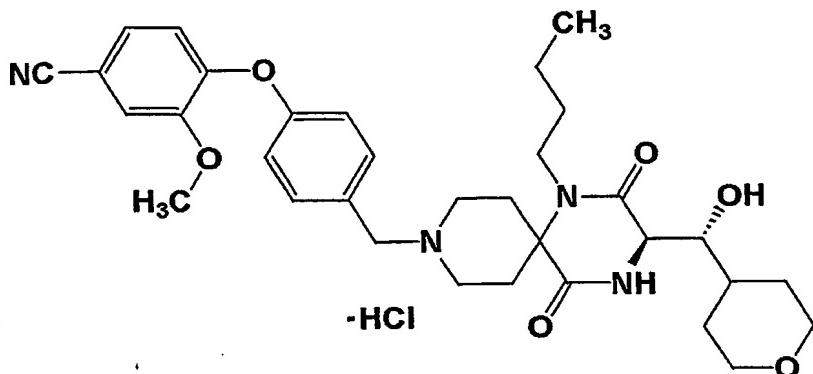
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.74 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.08-3.86 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.64-3.16 (m, 7H), 2.56-2.24 (m, 3H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.60-1.16 (m, 6H), 0.96 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例3 (73)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シアノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0662】

## 【化267】



## 【0663】

TLC : Rf 0.85 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

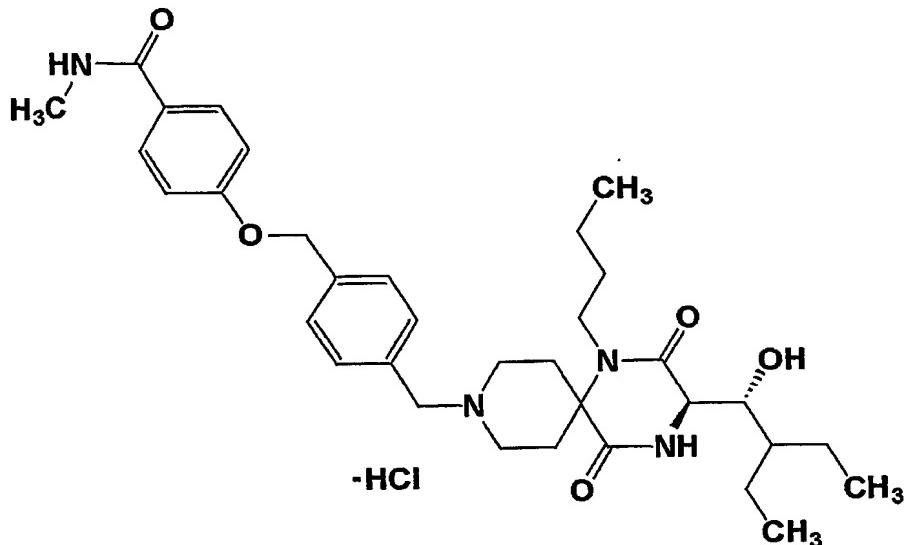
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.52 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.01-3.86 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.64-3.10 (m, 7H), 2.54-2.20 (m, 3H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.50-1.16 (m, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3 (74)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0664】

## 【化268】



## 【0665】

TLC : Rf 0.76 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

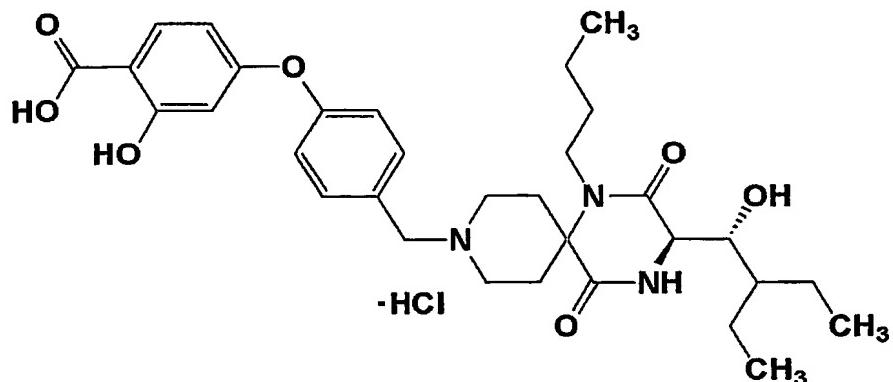
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.77 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.04 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.52-2.08 (m, 4H), 1.82-1.26 (m, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(75)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0666】

## 【化269】



## 【0667】

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

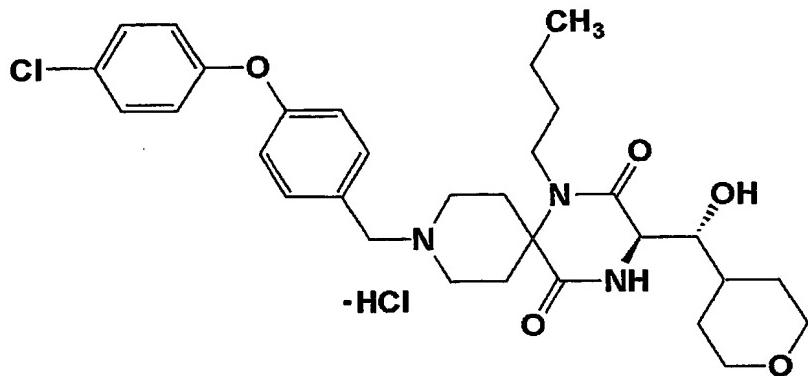
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.82-1.26 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

実施例3(76)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0668】

## 【化270】



## 【0669】

TLC :  $R_f$  0.36 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

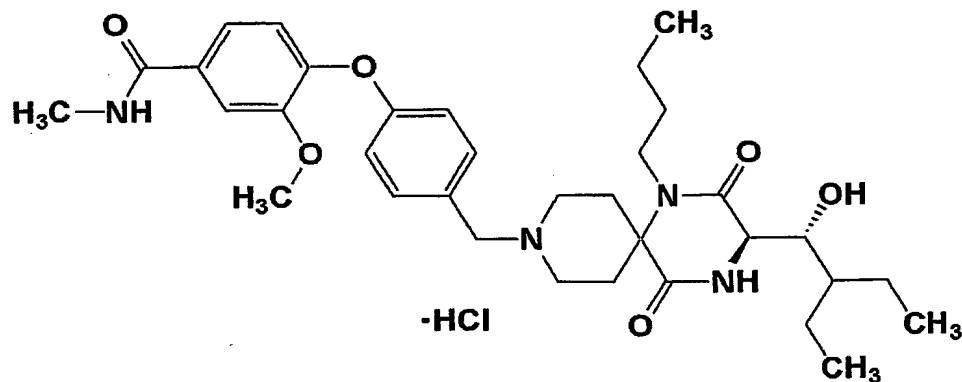
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.98–3.90 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.56–3.15 (m, 7H), 2.50–1.68 (m, 8H), 1.40–1.18 (m, 5H), 0.95 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3 (77)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3- ((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル) - 9- (4- (4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0670】

【化271】



【0671】

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

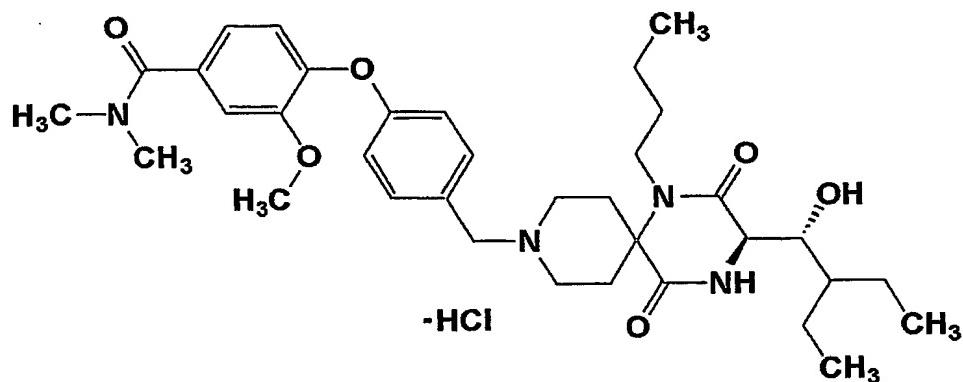
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.52-2.36 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.76-1.33 (m, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3 (78)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-ジメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0672】

## 【化272】



## 【0673】

TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

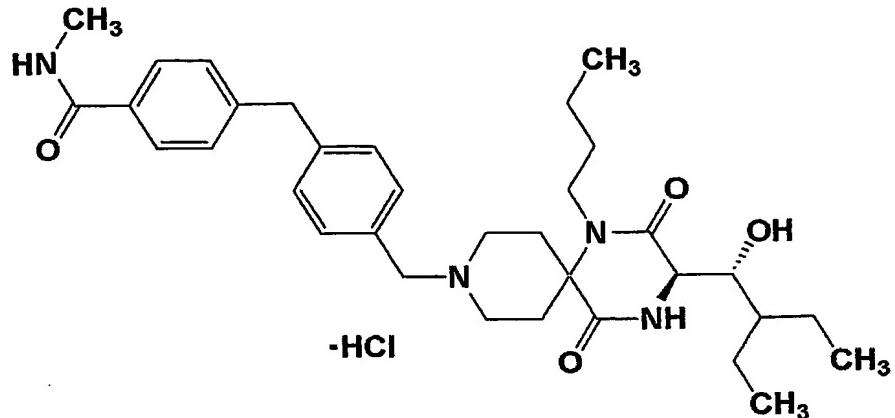
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.38$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.40 (m, 5H), 3.17 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.48-2.09 (m, 4H), 1.73-1.28 (m, 9H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(79)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0674】

## 【化273】



## 【0675】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

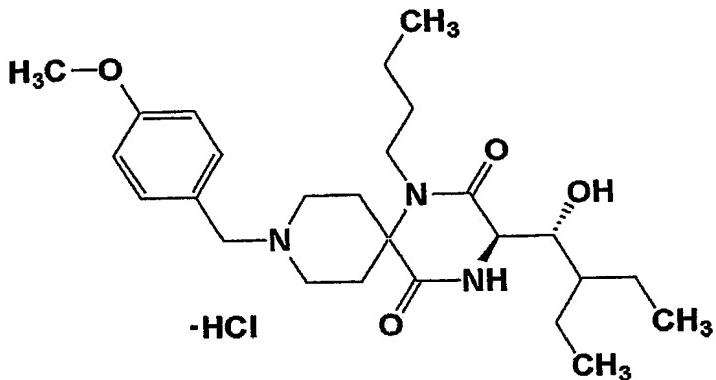
NMR( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.50–2.15 (m, 4H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (80)

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - メトキシフェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0676】

## 【化274】



## 【0677】

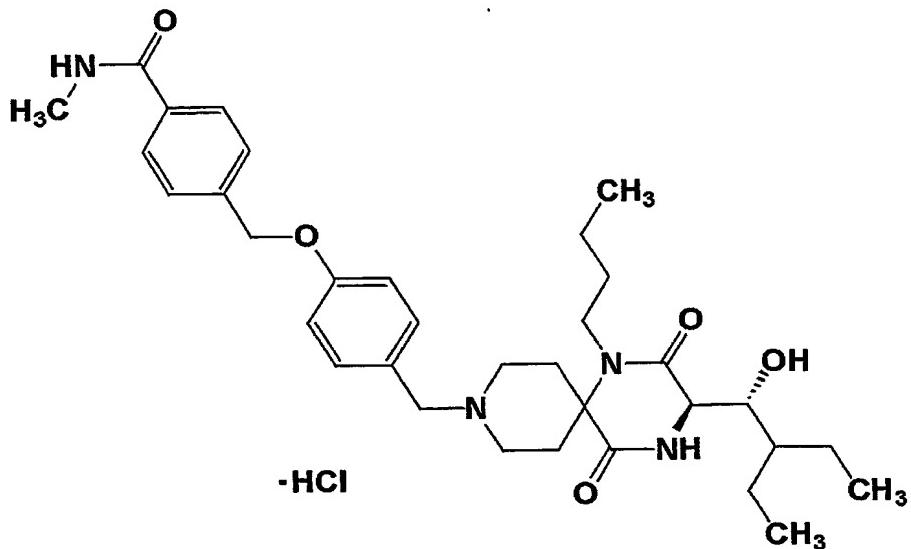
TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン:メタノール:水=9:1:0.1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.50–2.10 (m, 4H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(81)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0678】

【化275】



【0679】

TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

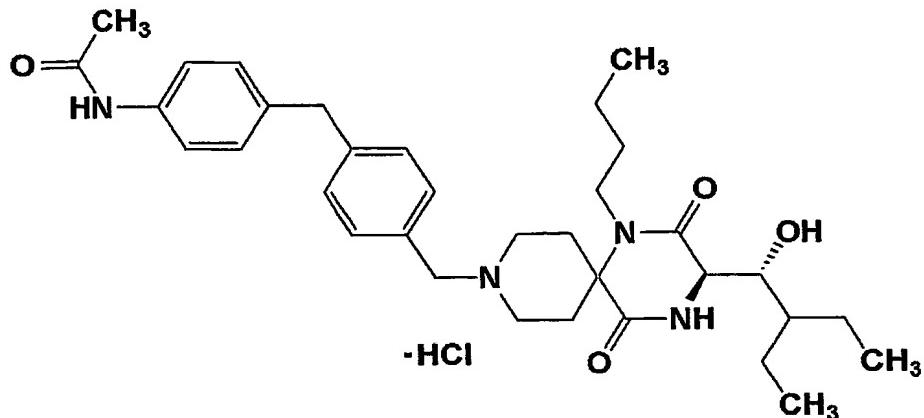
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3 (82)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0680】

## 【化276】



## 【0681】

TLC : Rf 0.64 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.50–7.42 (m, 4H), 7.34 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.08–3.90 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.54–3.36 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.50–2.18 (m, 3H), 2.16–2.04 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.82–1.26 (m, 9H), 0.94 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

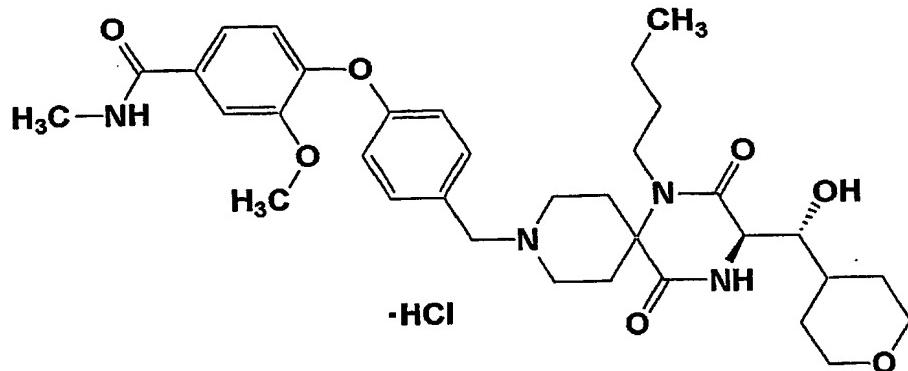
。

実施例3(83)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0682】

## 【化277】



## 【0683】

TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

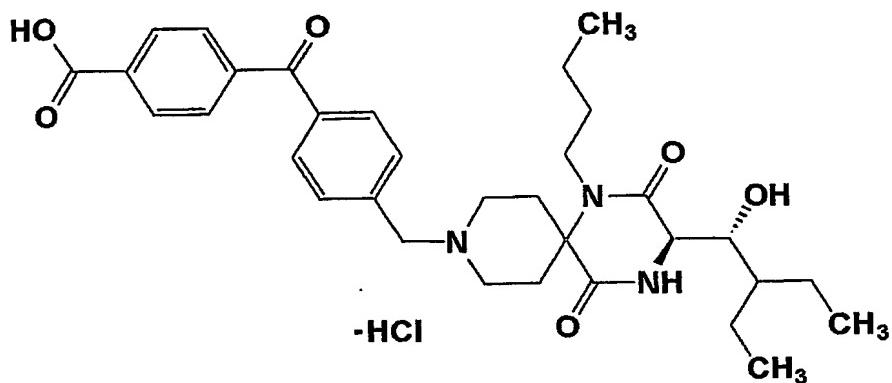
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.07-3.87 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 5H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.56-2.23 (m, 3H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.55-1.13 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(84)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0684】

## 【化278】



## 【0685】

TLC : Rf 0.22 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

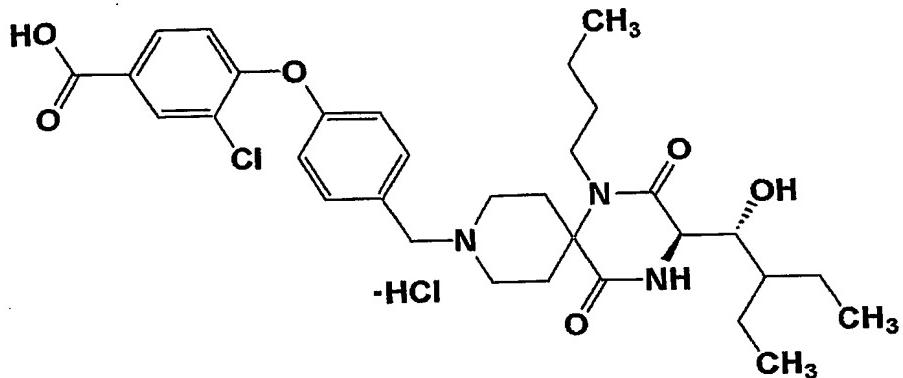
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.60–2.10 (m, 4H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(85)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0686】

## 【化279】



## 【0687】

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

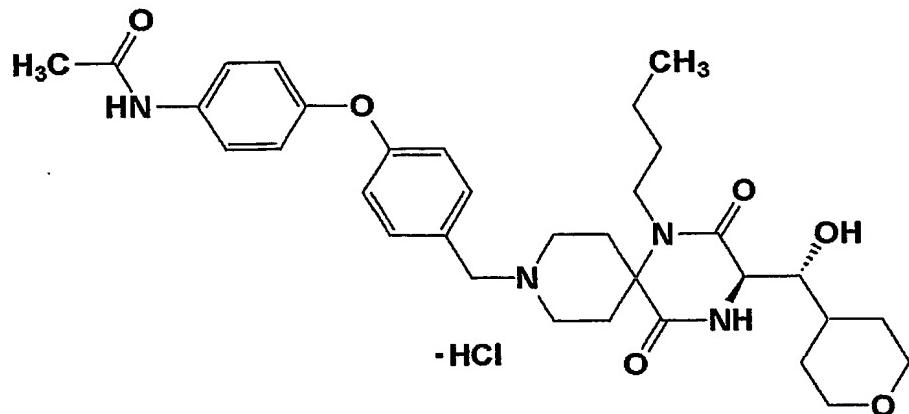
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(86)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0688】

## 【化280】



## 【0689】

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

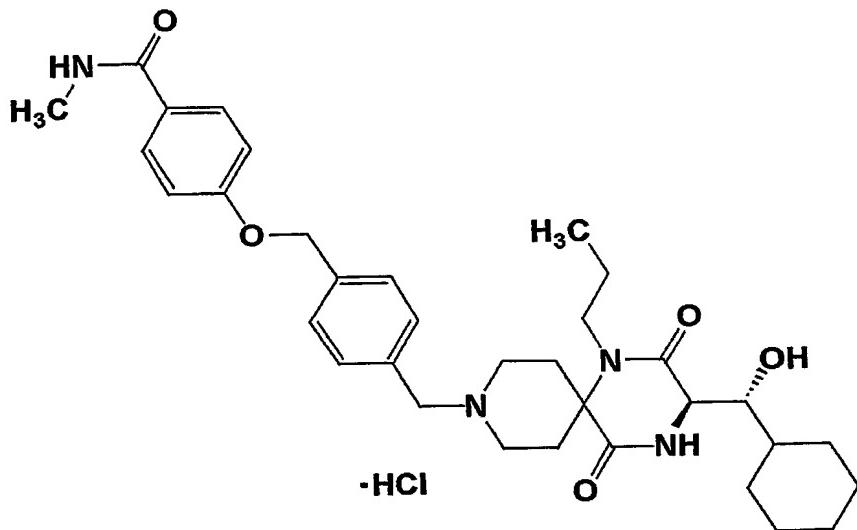
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.57 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 7H), 2.55-1.60 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 1.50-1.15 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (87)

(3R)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0690】

## 【化281】



## 【0691】

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

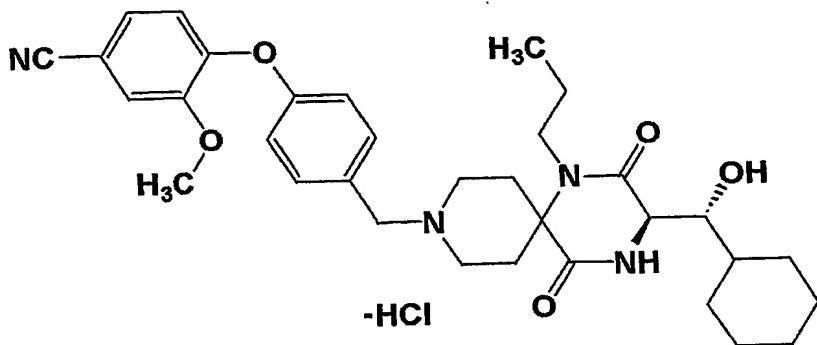
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 4H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.50–1.90 (m, 6H), 1.85–1.60 (m, 5H), 1.55–1.10 (m, 4H), 1.10–0.80 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(88)

(3R)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-シアノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0692】

## 【化282】



## 【0693】

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

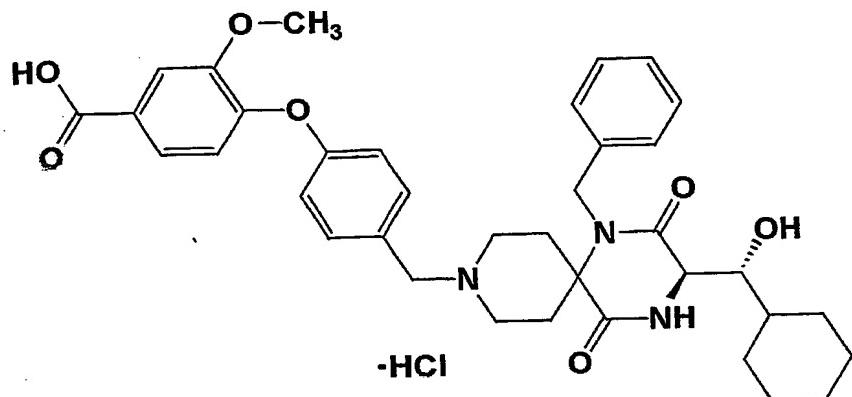
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.50-1.85 (m, 6H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.55-1.10 (m, 4H), 1.10-0.80 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(89)

(3R)-1-(ベンジル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0694】

【化283】



【0695】

TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル:メタノール=10:1) ;

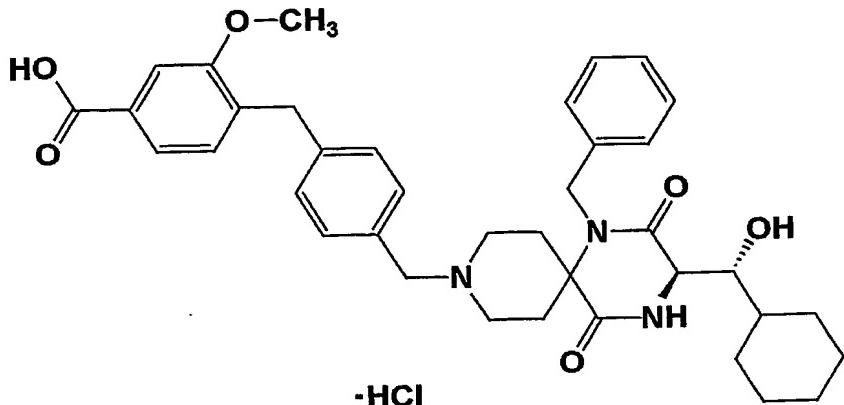
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.8 Hz, 8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 2 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58-3.34 (m, 3H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.40-1.05 (m, 3H), 1.00-0.80 (m, 2H)。

### 実施例3(90)

(3R)-1-(ベンジル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0696】

## 【化284】



## 【0697】

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

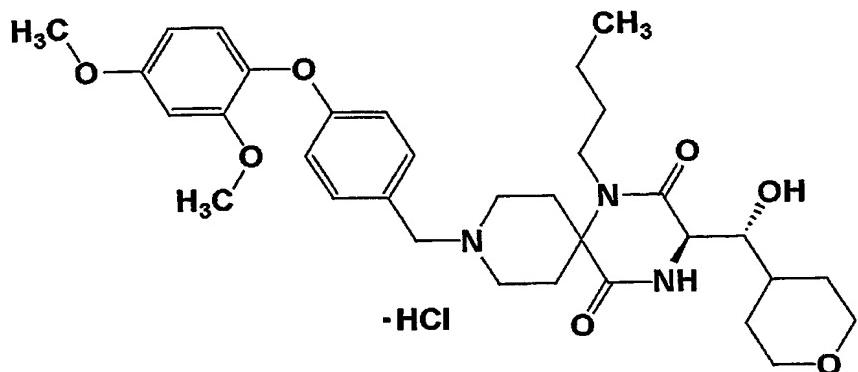
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56–7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32–7.18 (m, 8H), 4.55 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.45–3.30 (m, 3H), 2.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.48–2.20 (m, 2H), 2.10–1.90 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 4H), 1.40–1.05 (m, 3H), 1.00–0.80 (m, 2H)。

実施例3(91)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0698】

## 【化285】



## 【0699】

TLC : Rf 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

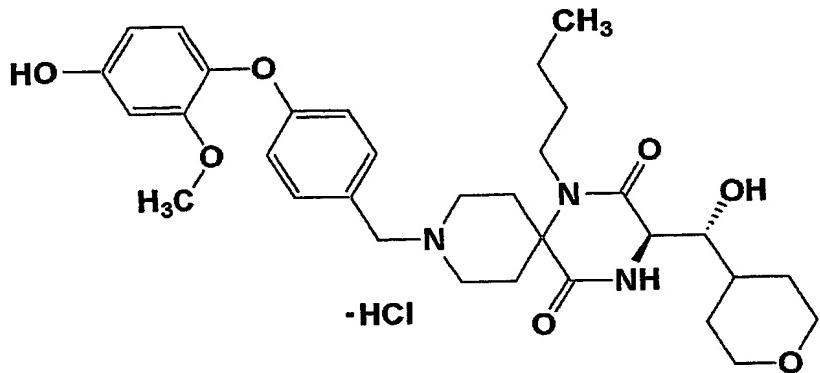
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.54-3.07 (m, 7H), 2.50-1.18 (m, 13H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (9.2)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0700】

## 【化286】



## 【0701】

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

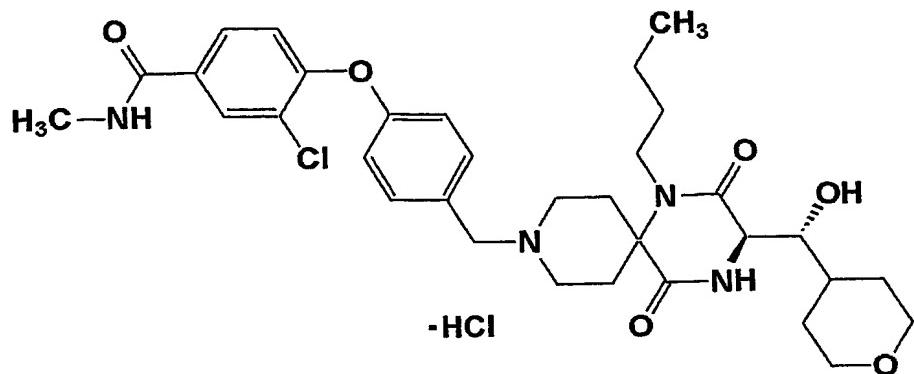
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.54-3.16 (m, 7H), 2.50-1.18 (m, 13H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3 (93)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0702】

## 【化287】



## 【0703】

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

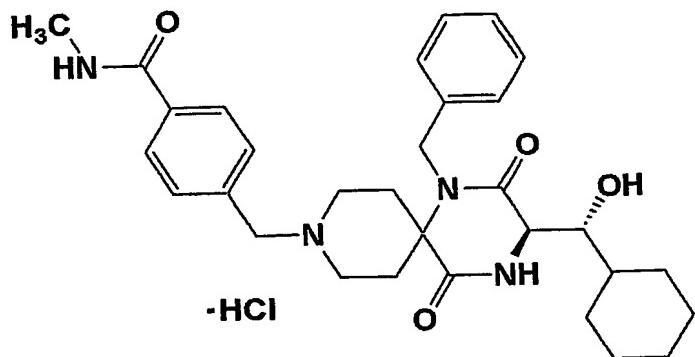
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.06-3.91 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.48-3.08 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.51-1.18 (m, 13H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(94)

(3R)-1-ベンジル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0704】

## 【化288】



## 【0705】

TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

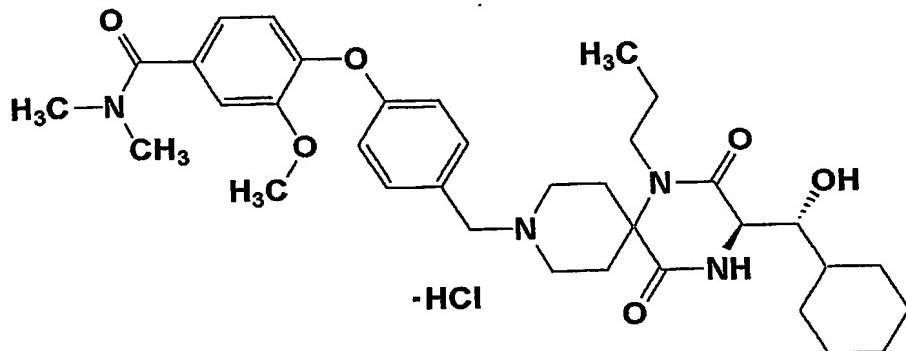
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 2H)。

実施例3 (95)

(3R)-1-プロピル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ジメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0706】

## 【化289】



## 【0707】

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

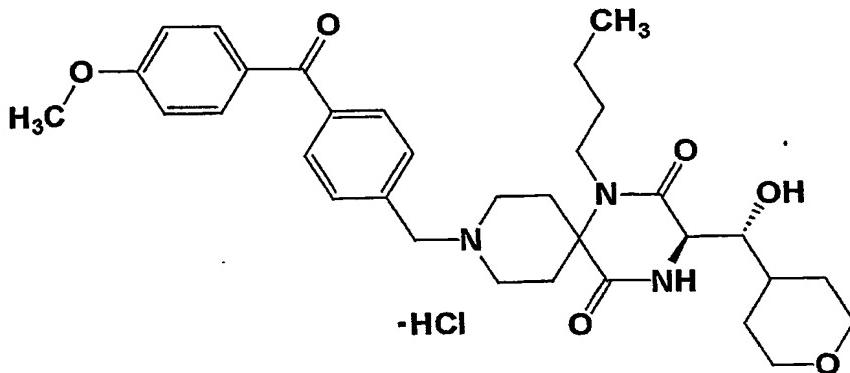
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.51-3.16 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.51-1.14 (m, 15H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(96)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メトキシフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0708】

## 【化290】



## 【0709】

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

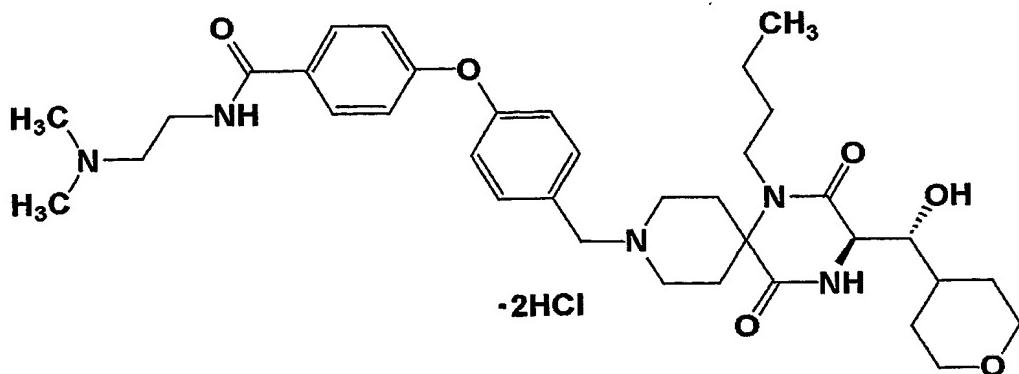
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.87-7.78 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.64-3.34 (m, 5H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.60-2.26 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.55-1.10 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(97)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)アミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0710】

## 【化291】



## 【0711】

TLC : Rf 0.13 (n-ブタノール:酢酸:水=4:2:1) ;

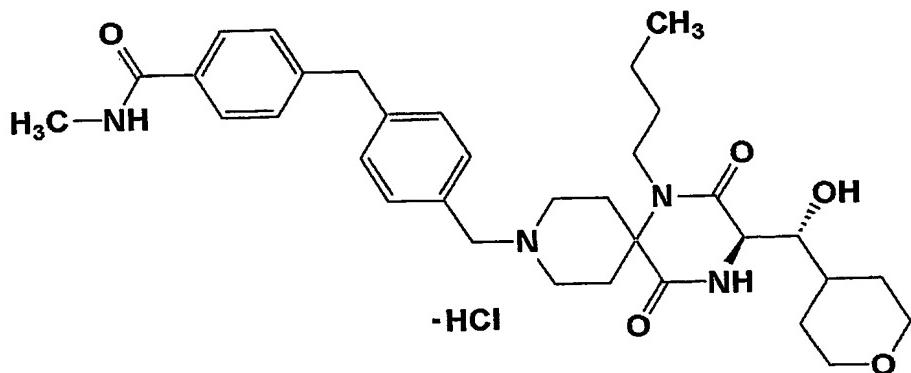
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.08-3.87 (m, 3H), 3.80-3.66 (m, 3H), 3.60-3.33 (m, 7H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.60-2.25 (m, 3H), 2.19-1.92 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (9.8)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0712】

## 【化292】



## 【0713】

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

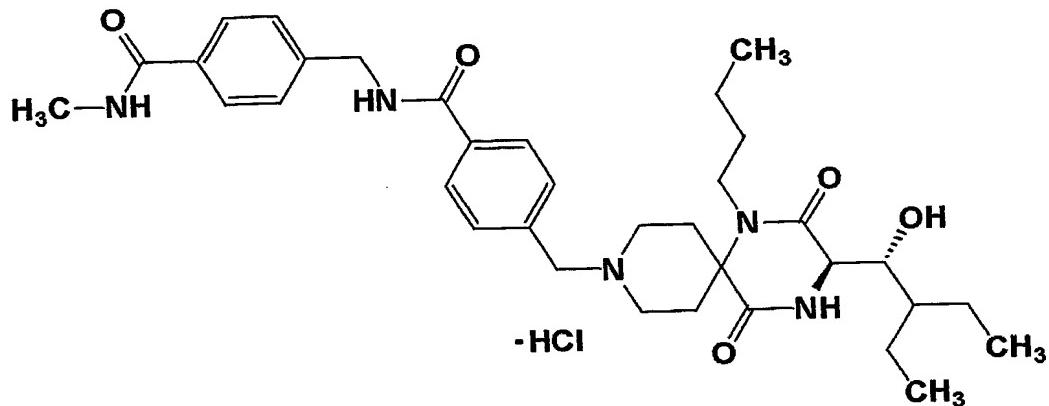
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00-3.86 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 6H), 3.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.52-2.20 (m, 3H), 2.16-1.52 (m, 4H), 1.50-1.06 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(99)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0714】

## 【化293】



## 【0715】

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

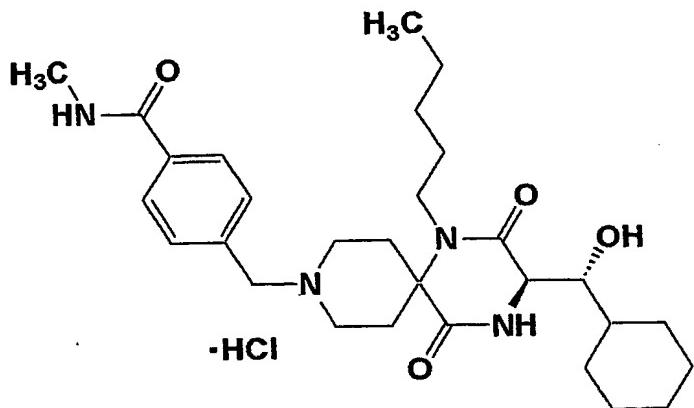
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.98 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (brs, 2H), 4.43 (brs, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.58-2.26 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.82-1.26 (m, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(100)

(3R)-1-ペンチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0716】

【化294】



【0717】

TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

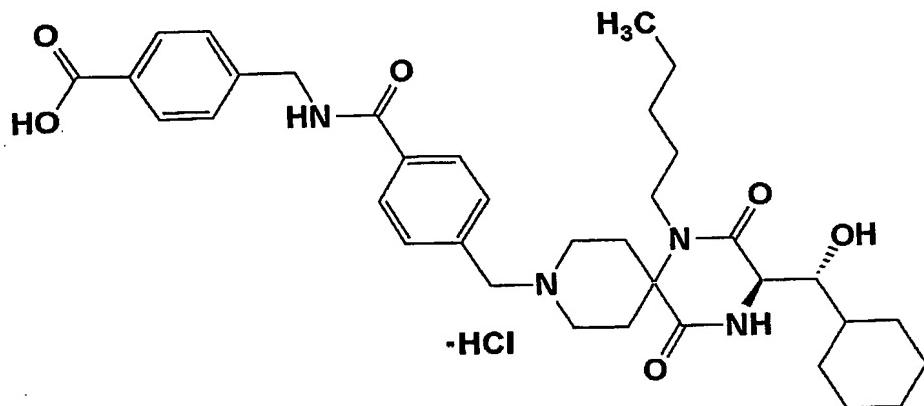
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.92 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.54-2.18 (m, 3H), 2.16-1.85 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 8H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (101)

(3R)-1-ペンチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0718】

## 【化295】



## 【0719】

TLC : Rf 0.61 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

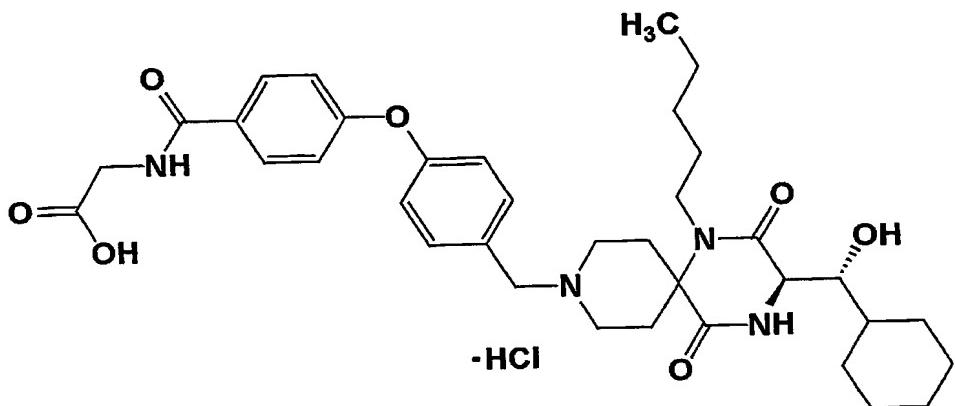
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.02-7.96 (m, 4H), 7.69 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.54-2.24 (m, 3H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.06 (m, 8H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.91 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例3 (102)

(3R)-1-ペンチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0720】

## 【化296】



## 【0721】

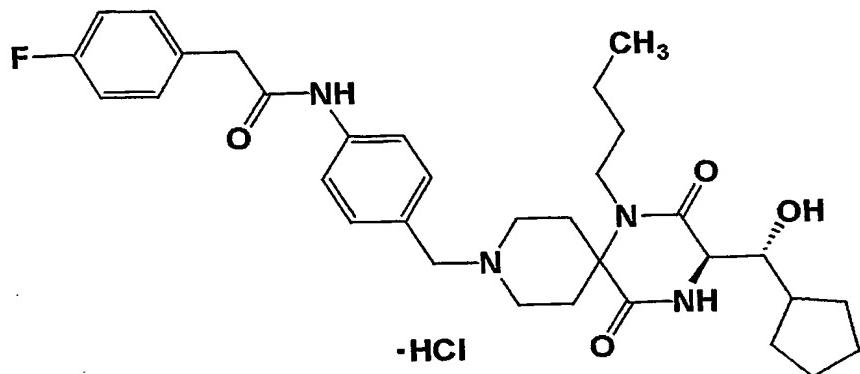
TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.90 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.60 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.09 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.41 (m, 3H), 3.27 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.56-2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 8H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例3(103)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-フルオロフェニルメチルカルボニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0722】

## 【化297】



## 【0723】

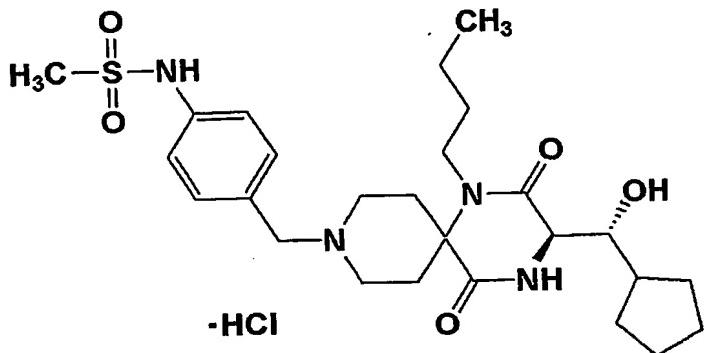
TLC : Rf 0.38 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.38 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50-2.05 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (104)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0724】

## 【化298】



## 【0725】

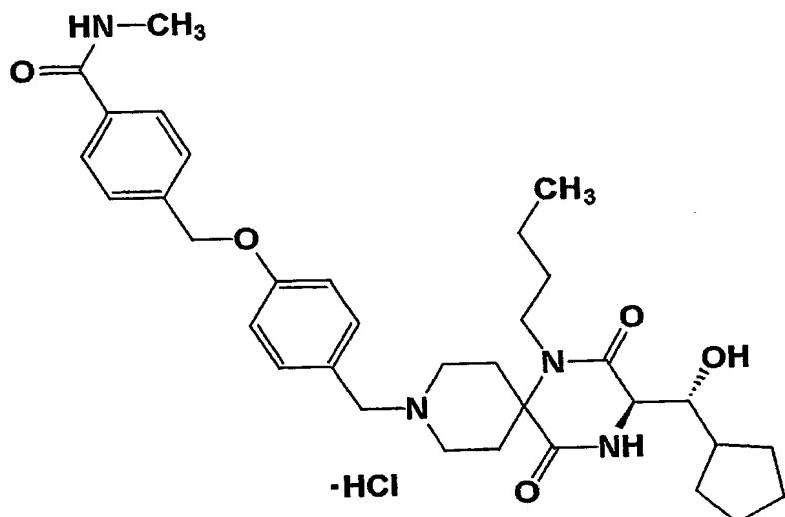
TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.38 (dd,  $J = 9.6, 1.8$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.50–2.05 (m, 5H), 1.95–1.80 (m, 2H), 1.80–1.50 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (105)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキサメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0726】

## 【化299】



## 【0727】

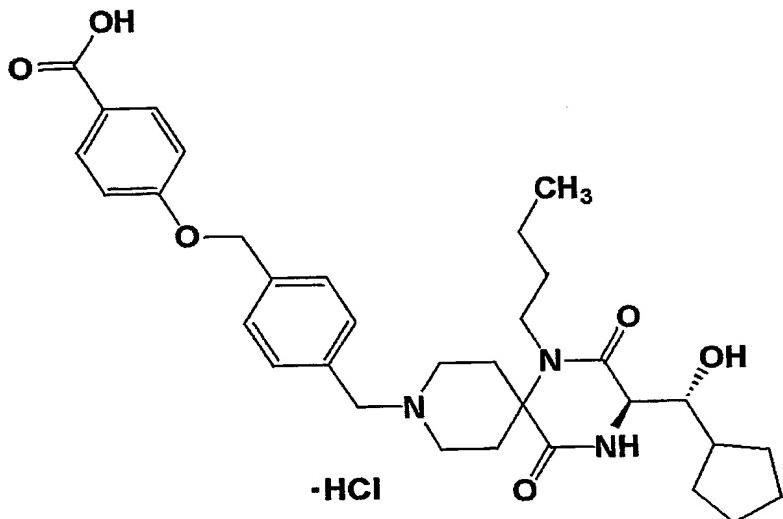
TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 3H), 3.38 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50-2.05 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(106)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0728】

【化300】



【0729】

TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン:メタノール:水=9:1:0.1) ;

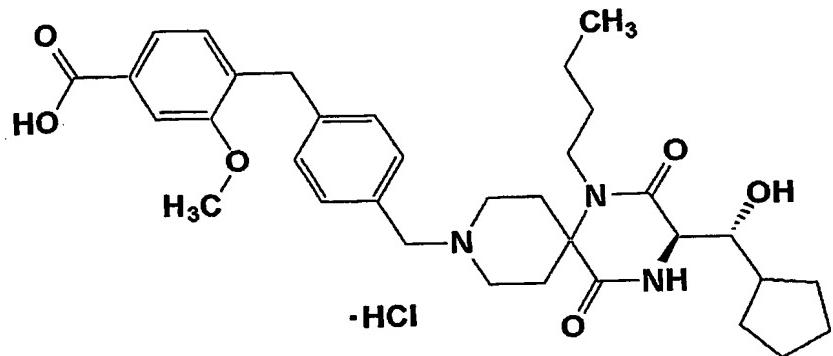
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.70–7.55 (m, 4H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60–3.35 (m, 3H), 3.38 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50–2.05 (m, 5H), 1.95–1.80 (m, 2H), 1.80–1.50 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3(107)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキサメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0730】

## 【化301】



## 【0731】

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

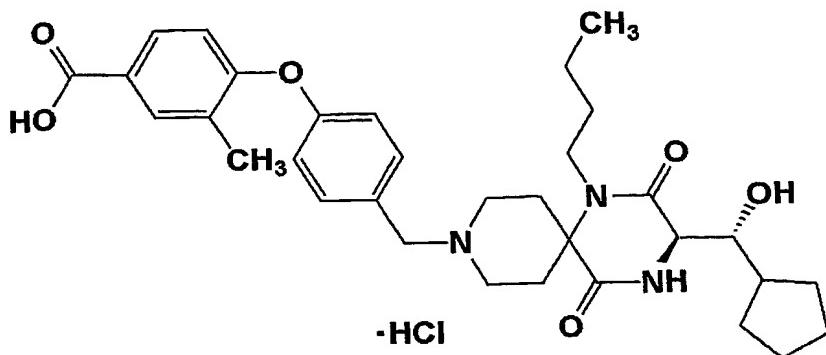
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.9 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.55-3.05 (m, 5H), 2.50-2.05 (m, 6H), 1.94-1.12 (m, 11H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(108)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキサメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0732】

## 【化302】



## 【0733】

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

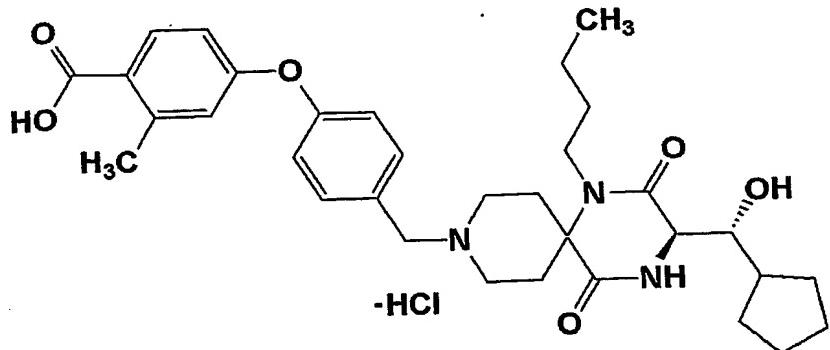
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.54-2.09 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.94-1.11 (m, 11H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(109)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキサメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0734】

## 【化303】



## 【0735】

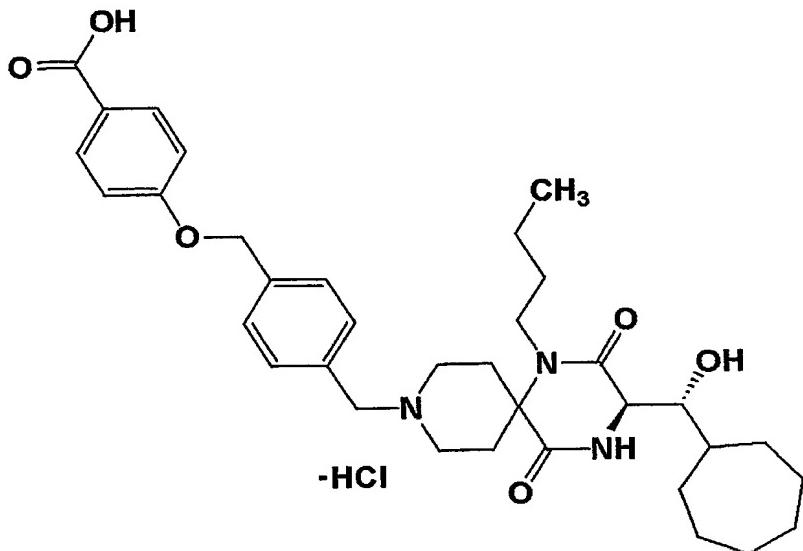
TLC : Rf 0.71 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.38 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.55-2.10 (m, 6H), 1.94-1.14 (m, 11H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(110)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0736】

【化304】



【0737】

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;

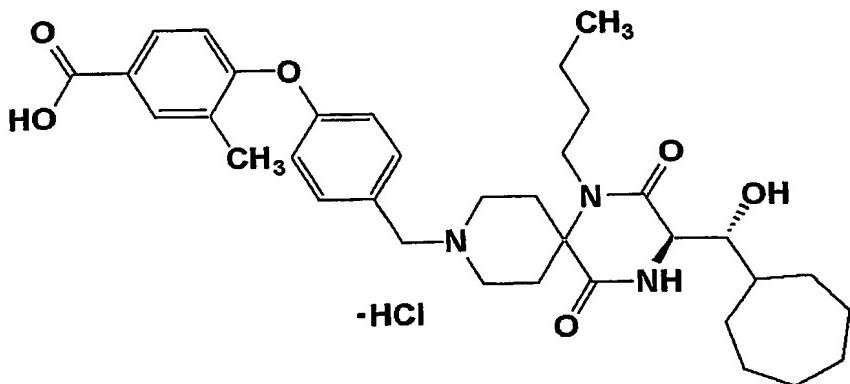
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54–3.41 (m, 3H), 3.34 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.51–2.07 (m, 4H), 2.04–1.11 (m, 17H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例3 (111)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0738】

## 【化305】



## 【0739】

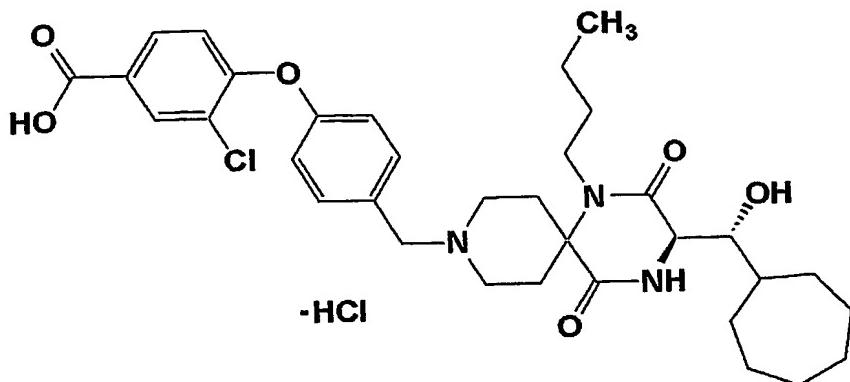
TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.98 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.52-2.09 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.03-1.13 (m, 17H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(112)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキゾ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0740】

## 【化306】



## 【0741】

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;

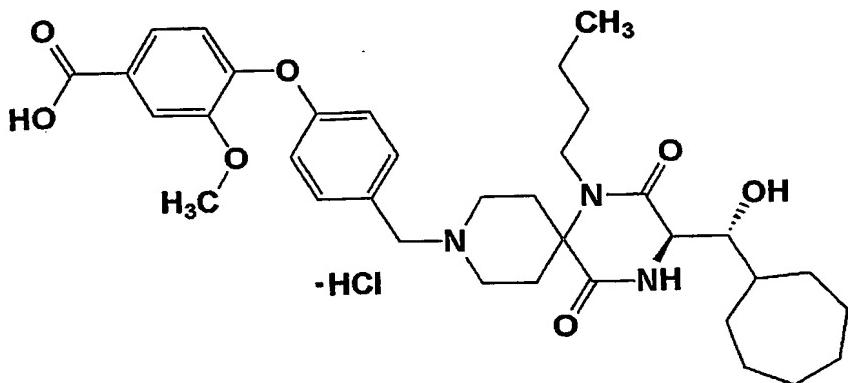
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.51-2.08 (m, 4H), 2.02-1.13 (m, 17H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例3(113)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0742】

## 【化307】



## 【0743】

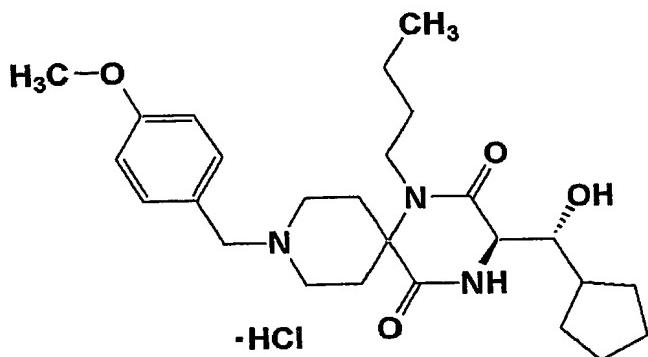
TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 3H), 3.35-3.08 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 3H), 1.78-1.10 (m, 14H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (114)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘンチルメチル)-9-(4-メトキシフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0744】

## 【化308】



## 【0745】

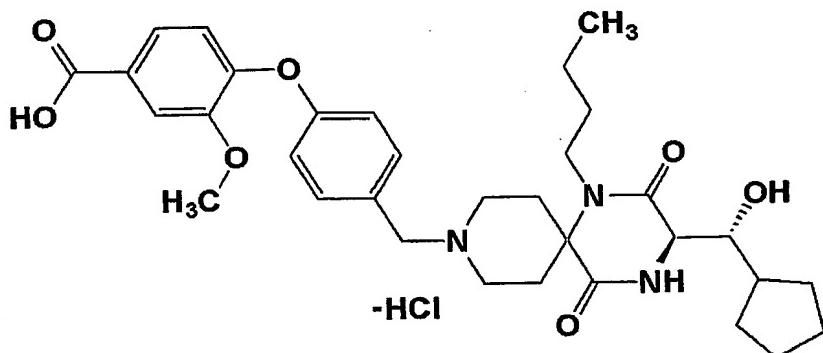
TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.46 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 3H), 3.38 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50-2.05 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(115)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキサ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0746】

## 【化309】



## 【0747】

TLC : Rf 0.24 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

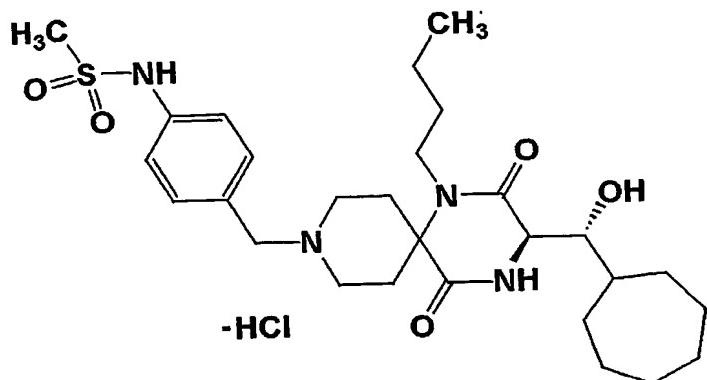
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 3H), 3.38 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50-2.05 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(116)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-メチルスルホニルアミノフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0748】

【化310】



【0749】

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

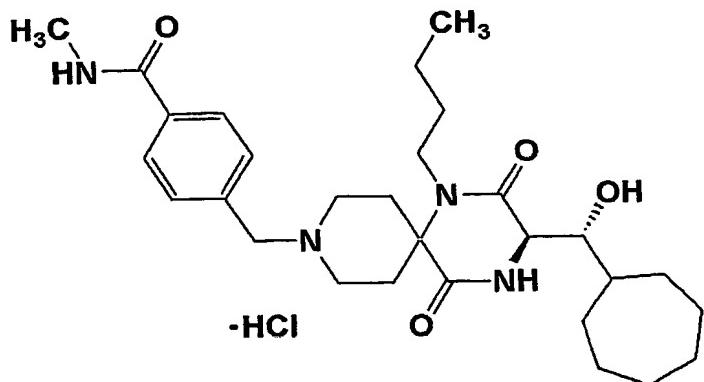
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60–3.35 (m, 3H), 3.30–3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.60–2.20 (m, 3H), 2.10–1.90 (m, 4H), 1.80–1.05 (m, 14H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

### 実施例3 (117)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0750】

## 【化311】



## 【0751】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

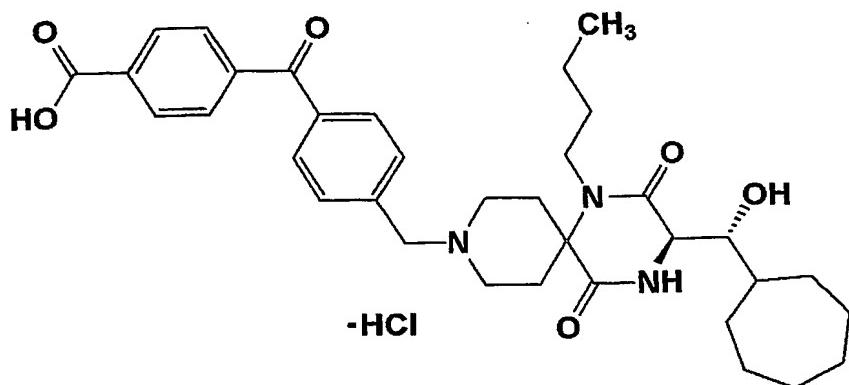
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.31-3.05 (m, 2H), 2.93 (s, 3H) 2.50-2.20 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.04-1.80 (m, 3H), 1.80-1.05 (m, 14H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例3 (118)

(3R)-1-ブチル-2-, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0752】

## 【化312】



## 【0753】

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

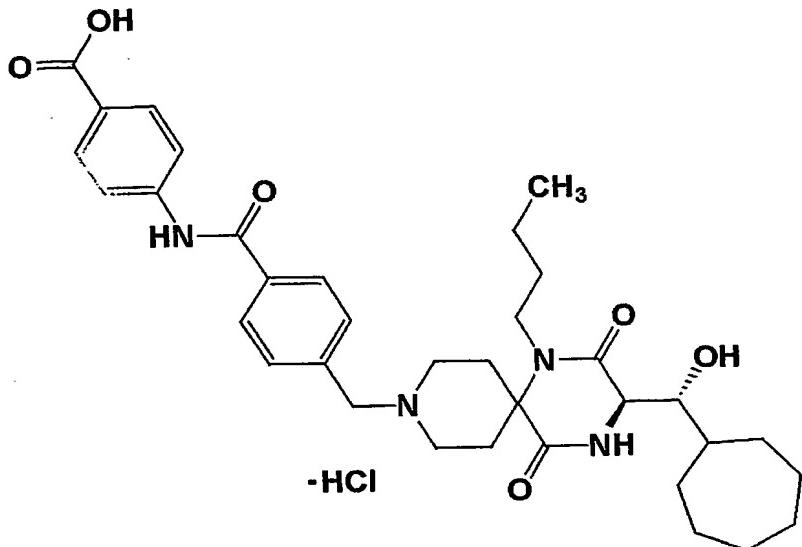
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90–7.78 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.35–3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.00–1.75 (m, 3H), 1.70–1.10 (m, 14H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(119)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン  
・塩酸塩

## 【0754】

【化313】



【0755】

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

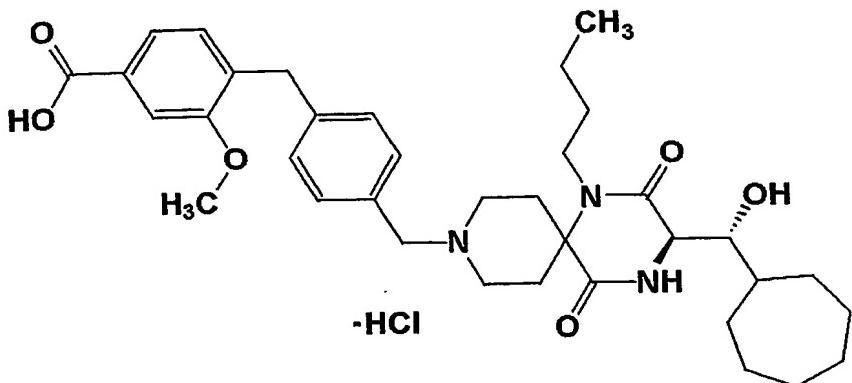
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.08-8.01 (m, 4H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.15 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.35-3.15 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.70-1.10 (m, 14H), 0.95 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例3 (120)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0756】

【化314】



【0757】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

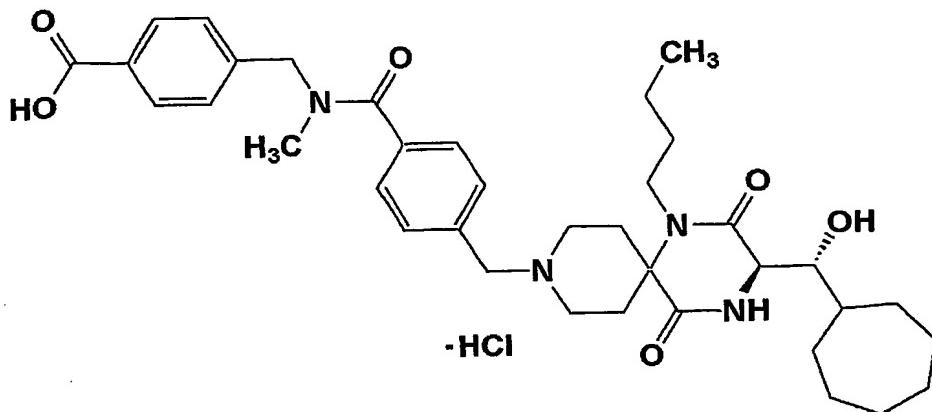
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57-7.54 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 3H), 3.33 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.75-1.10 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3 (121)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(N-(4-カルボキシフェニルメチル)-N-メチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

【0758】

【化315】



【0759】

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム：メタノール=10:1) ;

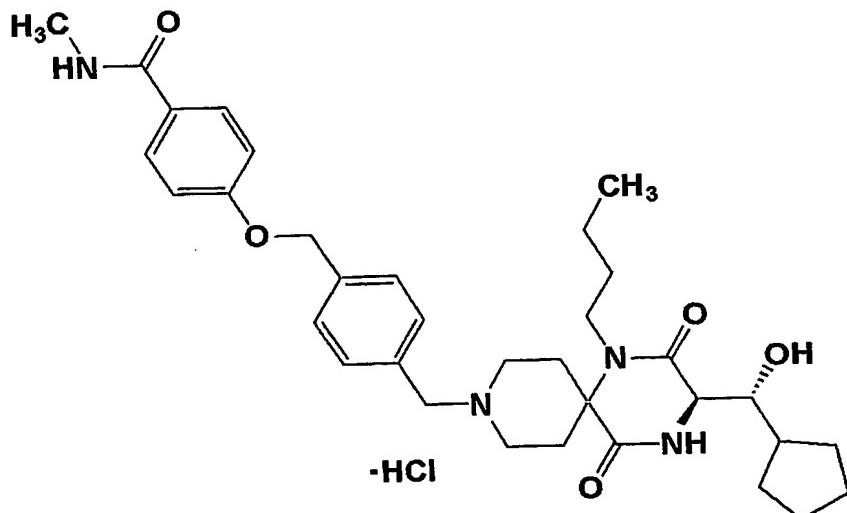
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.05–8.03 (m, 2H), 7.67–7.46 (m, 5H), 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50–3.20 (m, 5H), 3.07 (s, 1.5H), 2.94 (s, 1.5H), 2.50–2.20 (m, 3H), 2.07–1.82 (m, 4H), 1.75–1.15 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3 (122)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0760】

## 【化316】



## 【0761】

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

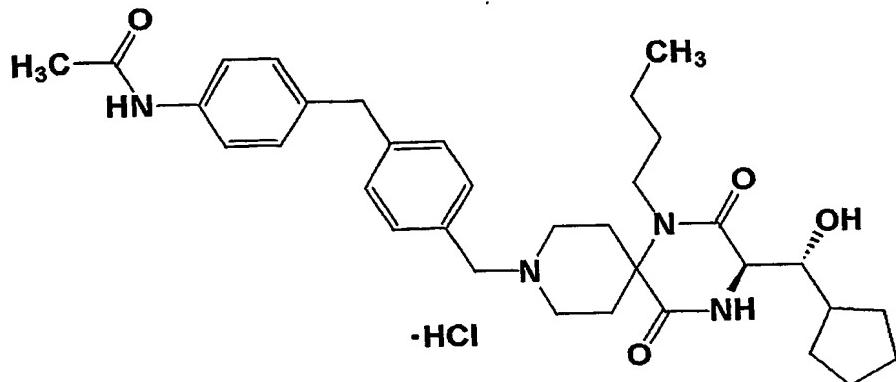
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.59 (s, 4H), 7.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 3H), 3.38 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.52-2.18 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 5H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(123)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘンチルメチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0762】

## 【化317】



## 【0763】

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

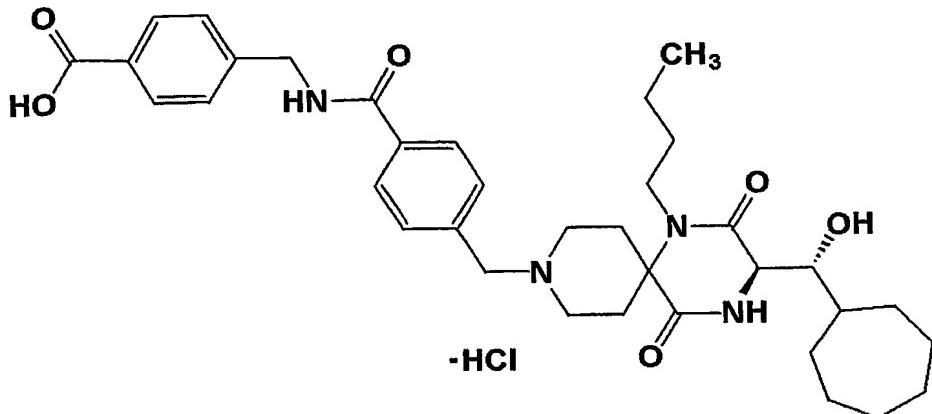
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.98 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.37 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.50-2.00 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 5H), 1.50-1.05 (m, 5H), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(124)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルメチルアミノカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0764】

## 【化318】



## 【0765】

TLC : Rf 0.19 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 20 : 2 : 1) ;

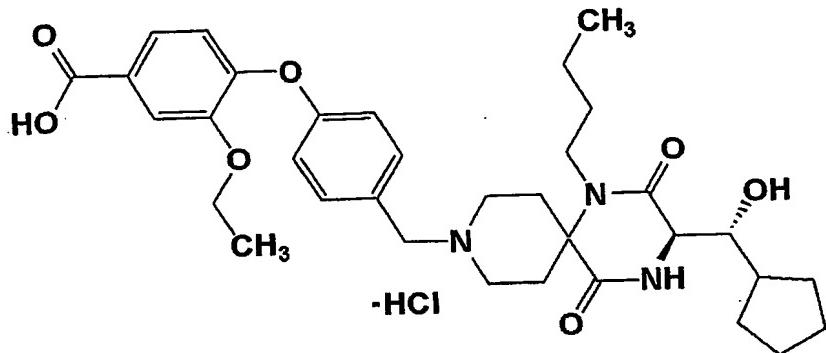
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.58–3.40 (m, 3H), 3.35–3.06 (m, 2H), 2.52–2.36 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.04–1.78 (m, 3H), 1.78–1.05 (m, 14H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例3(125)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキサメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-エトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0766】

## 【化319】



## 【0767】

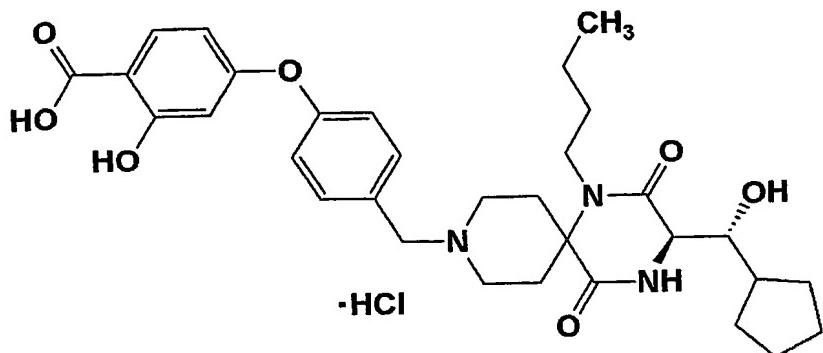
TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 3H), 3.38 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.55-2.10 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 5H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例3 (126)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0768】

## 【化320】



## 【0769】

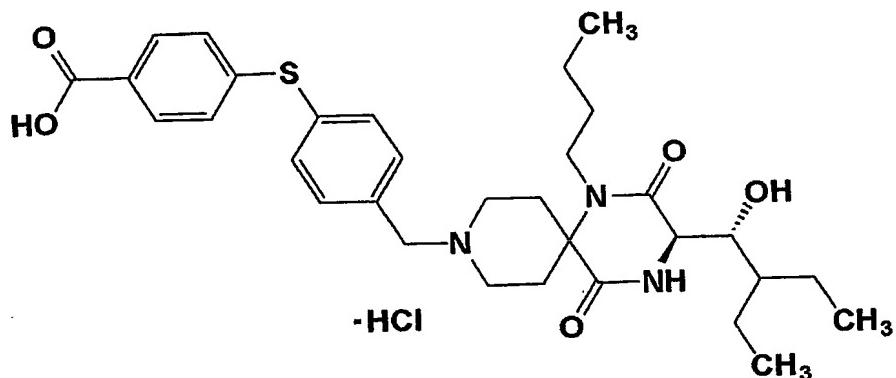
TLC : Rf 0.74 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.58-2.05 (m, 5H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.78-1.08 (m, 10H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(127)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4カルボキシフェニルチオ)フェニルメチル)-1,4,9トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0770】

## 【化321】



## 【0771】

TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

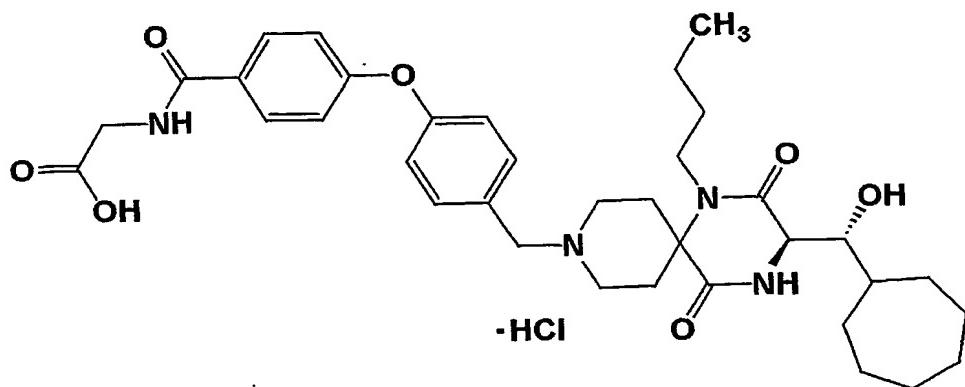
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.50–2.10 (m, 4H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(128)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0772】

## 【化322】



## 【0773】

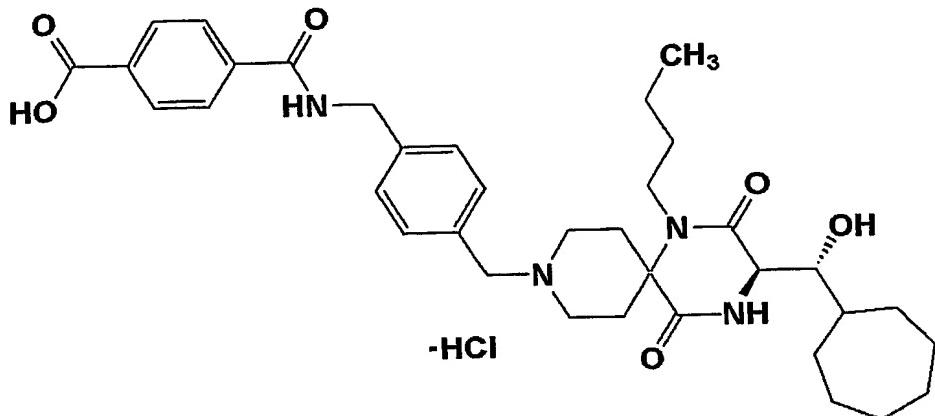
TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55–3.42 (m, 3H), 3.37–3.00 (m, 2H), 2.51–1.10 (m, 21H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(129)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェニルカルボニルアミノメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0774】

## 【化323】



## 【0775】

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

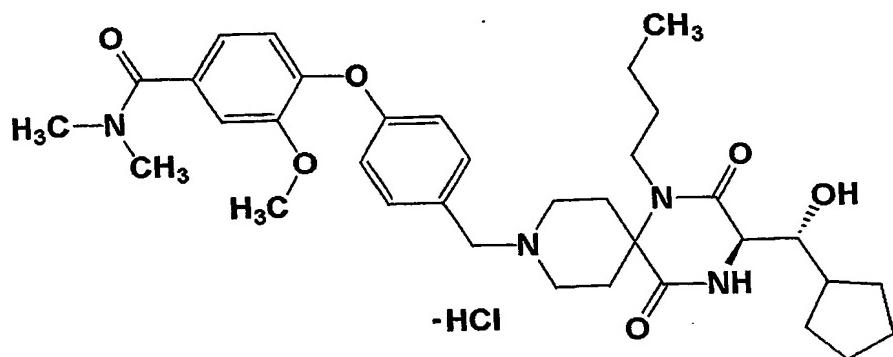
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.30-2.05 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.75-1.20 (m, 14H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3 (130)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-ジメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0776】

【化324】



【0777】

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

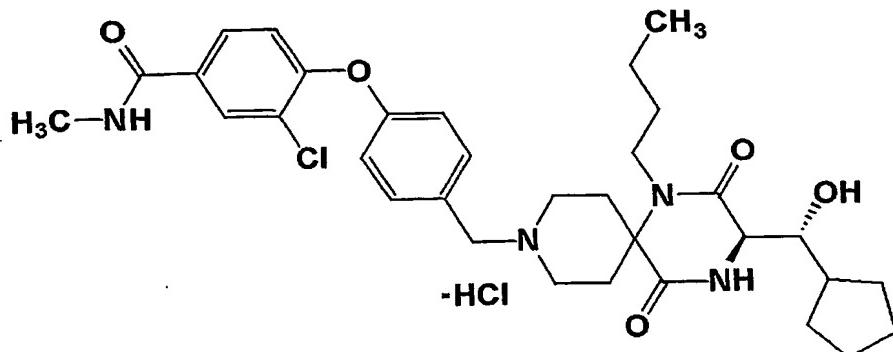
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.47-3.16 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.51-1.16 (m, 17H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例3 (131)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘンチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0778】

〔化325〕



[0779]

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

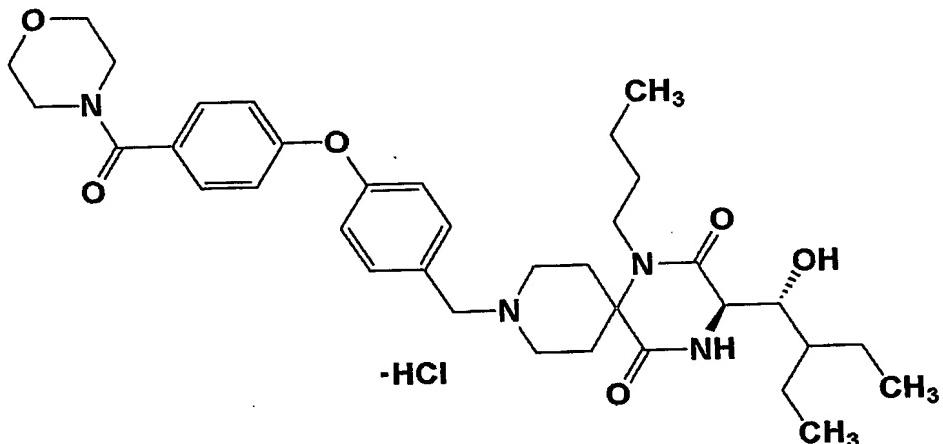
$\text{NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$  :  $\delta$  8.00 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59–3.41 (m, 3H), 3.38 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.56–2.04 (m, 5H), 1.96–1.78 (m, 2H), 1.78–1.08 (m, 10H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 寒施例3 (132)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル) -9-(4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

[0780]

【化326】



【0781】

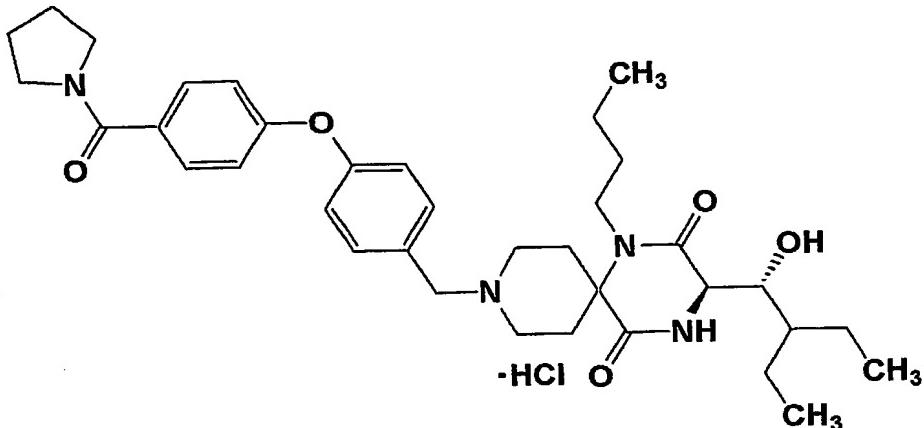
TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85-3.40 (m, 13H), 3.20 (m, 1H), 2.55-2.25 (m, 3H), 2.13 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(133)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0782】

【化327】



【0783】

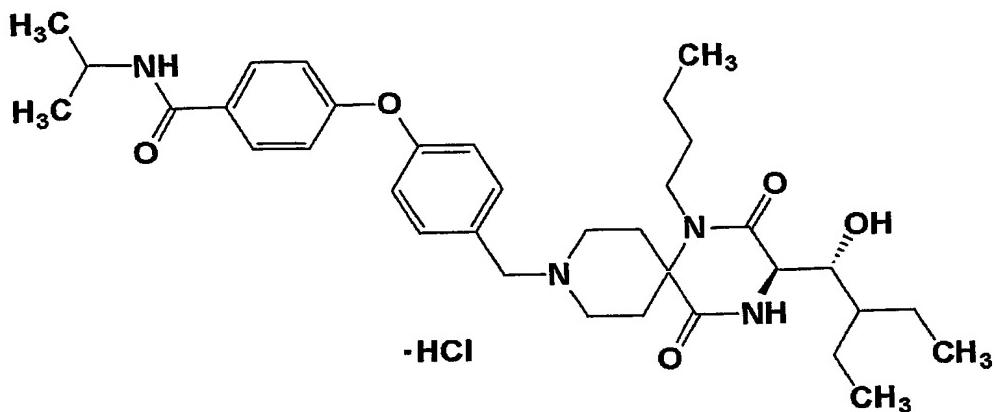
TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55-3.40 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 2.55-2.20 (m, 3H), 2.13 (br d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(134)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-イソプロピルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0784】

## 【化328】



## 【0785】

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

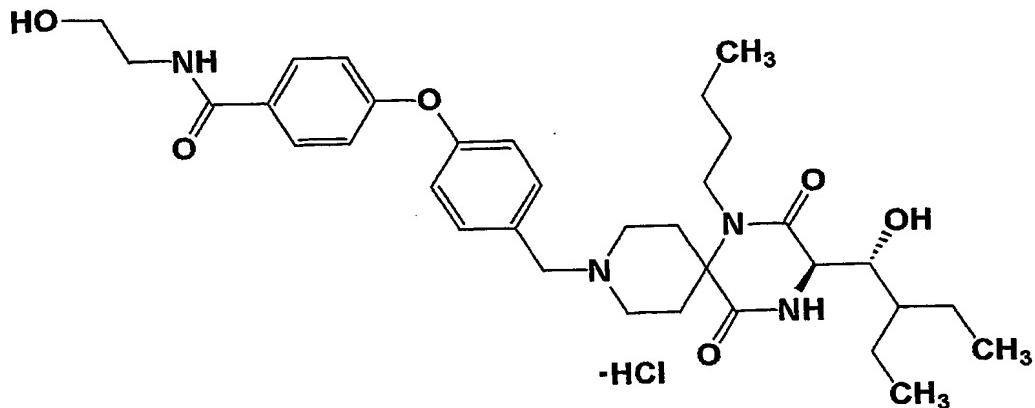
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.50–2.20 (m, 3H), 2.14 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.80–1.30 (m, 9H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (135)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0786】

## 【化329】



## 【0787】

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

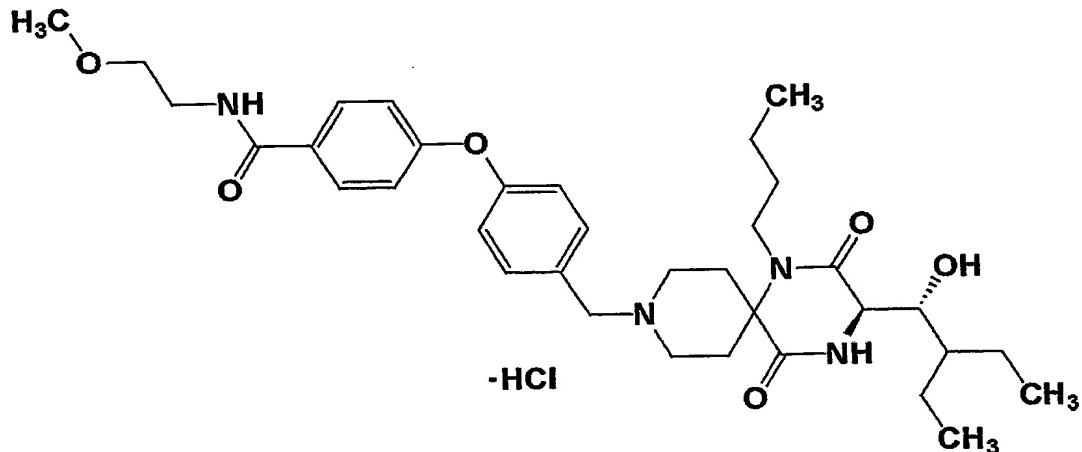
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.14 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (13.6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(2-メトキシエチルアミノカルボニル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0788】

【化330】



【0789】

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

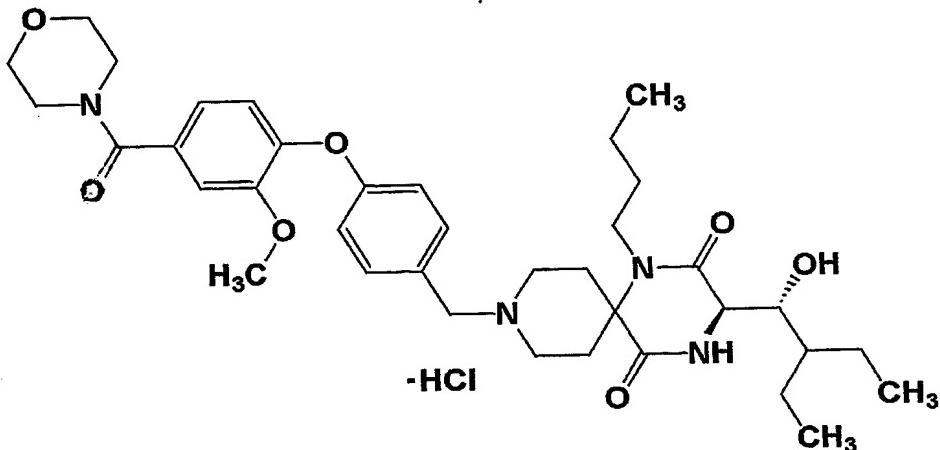
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.14 (br d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3(137)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(モルホリン-4-イル)カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0790】

【化331】



【0791】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

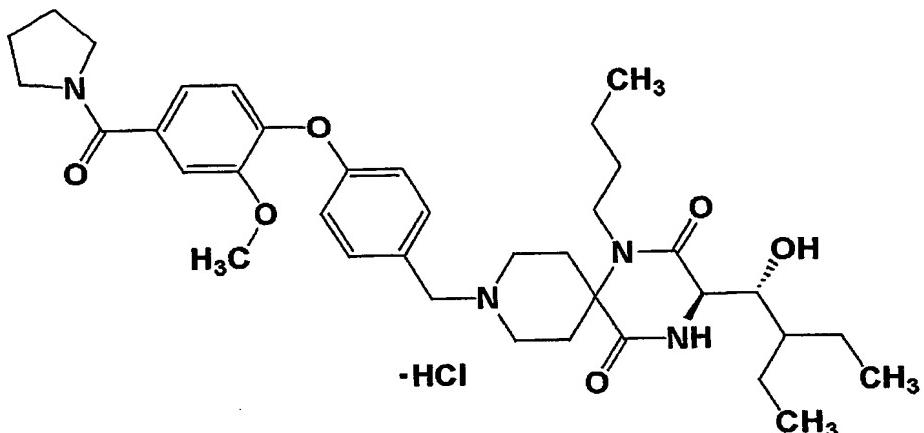
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 13H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.13 (br d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (138)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0792】

## 【化332】



## 【0793】

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

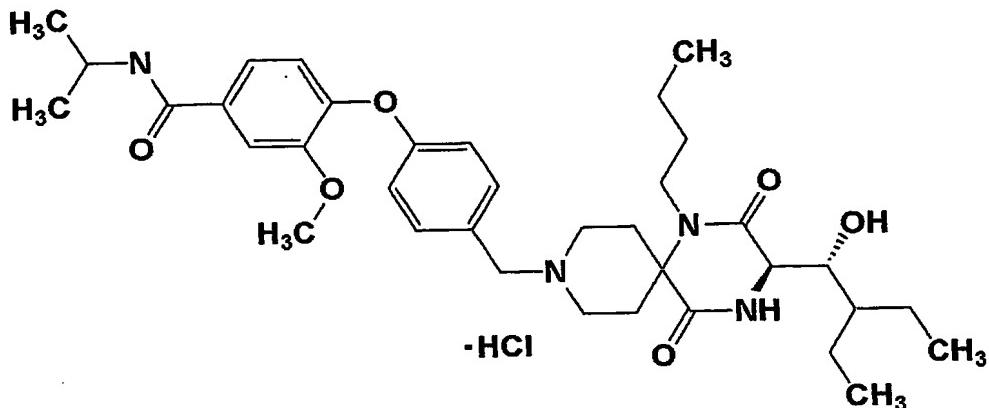
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.55-3.40 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.13 (br d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(139)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-イソプロピルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0794】

## 【化333】



## 【0795】

TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

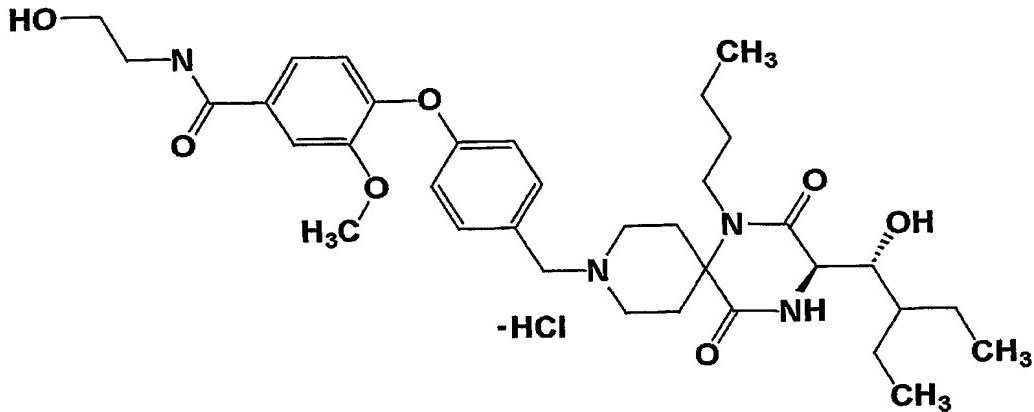
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.59 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.49–7.44 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.55–3.40 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.50–2.20 (m, 3H), 2.13 (br d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.80–1.30 (m, 9H), 1.26 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (140)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル)-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0796】

## 【化334】



## 【0797】

TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

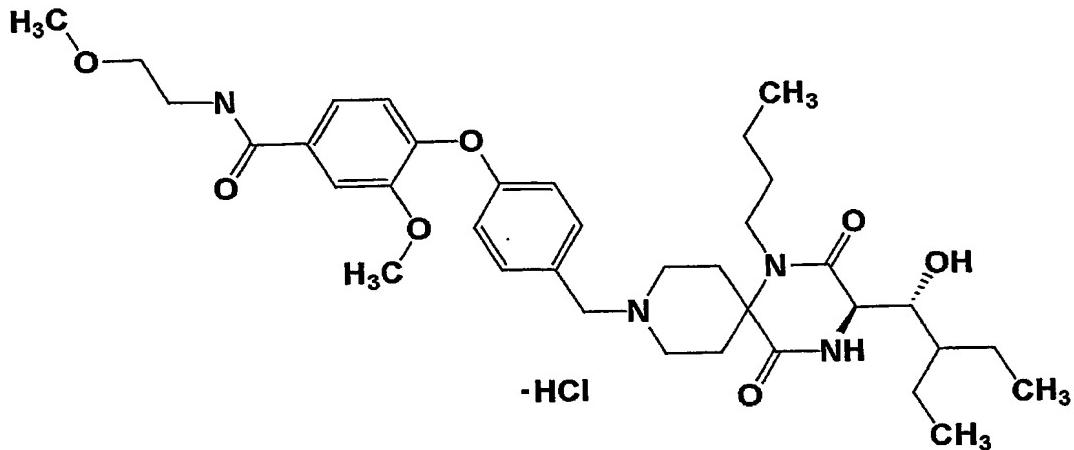
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.63 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.55–3.40 (m, 4H), 3.52 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.50–2.20 (m, 3H), 2.13 (br d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(141)

(3R)-1-ブチル-2-, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-(2-メトキシエチルアミノカルボニル)-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ  
[5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0798】

## 【化335】



## 【0799】

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

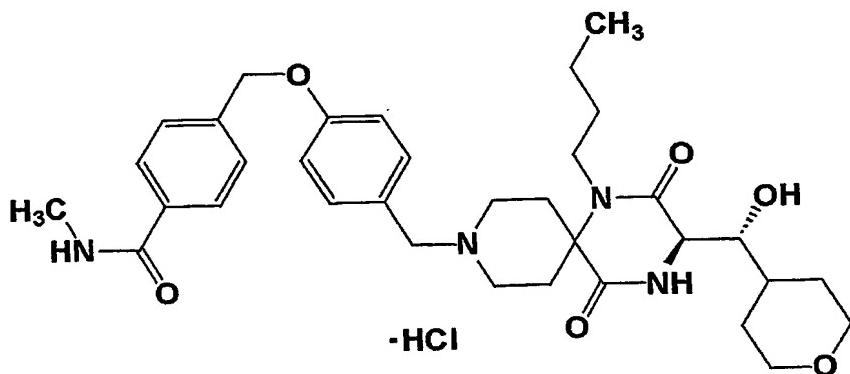
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.13 (br d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (142)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0800】

## 【化336】



## 【0801】

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

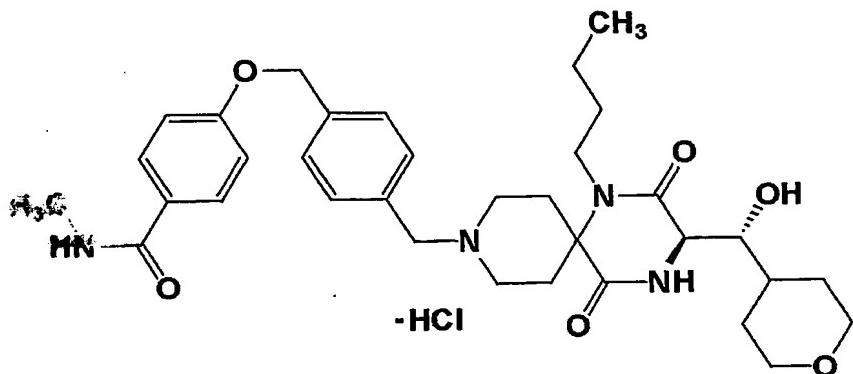
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.54-3.07 (m, 7H), 2.91 (s, 3H), 2.50-1.70 (m, 8H), 1.39-1.18 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(143)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0802】

## 【化337】



## 【0803】

TLC : Rf 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

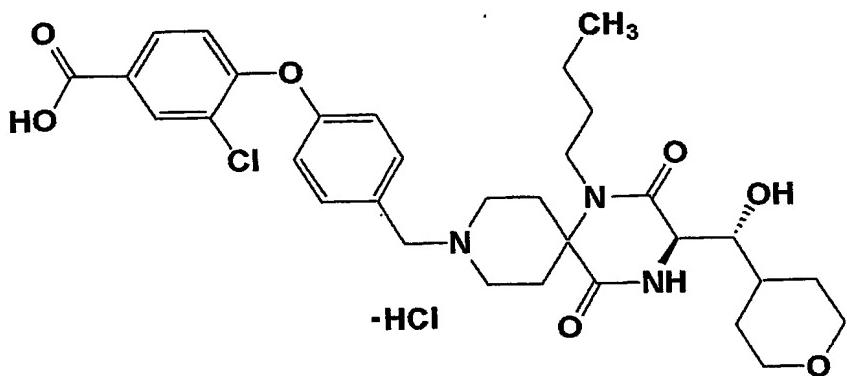
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.08-3.90 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.54-3.12 (m, 7H), 2.89 (s, 3H), 2.51-1.70 (m, 8H), 1.39-1.18 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (144)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0804】

## 【化338】



## 【0805】

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

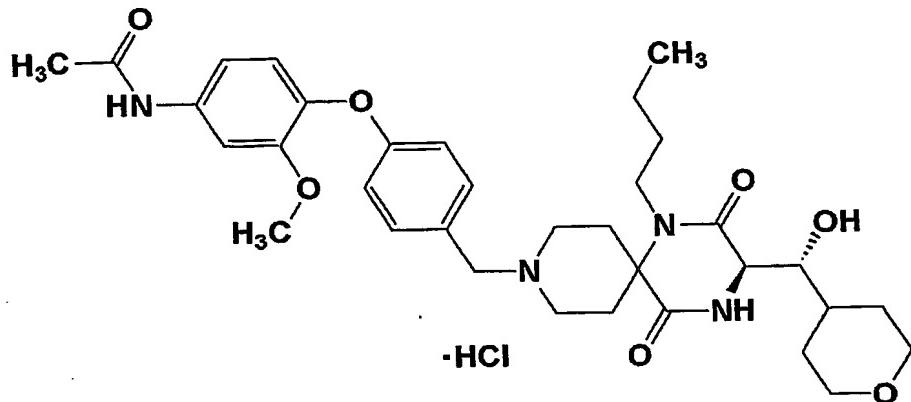
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.20 (m, 7H), 2.51-1.71 (m, 8H), 1.40-1.17 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(145)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0806】

## 【化339】



## 【0807】

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

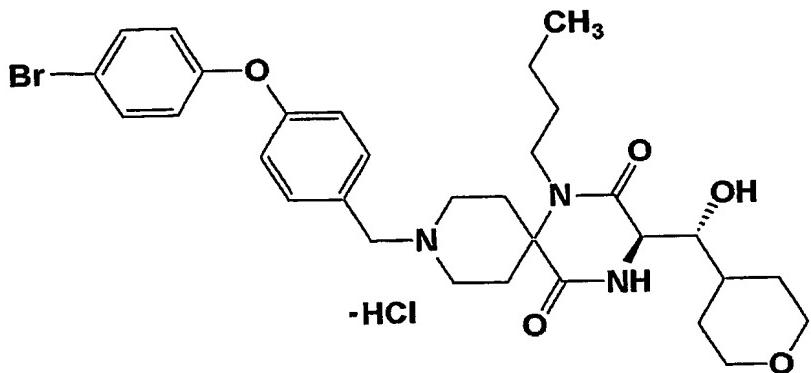
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.53-3.16 (m, 7H), 2.50-1.68 (m, 11H), 1.40-1.17 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(146)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-ブロモフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0808】

## 【化340】



## 【0809】

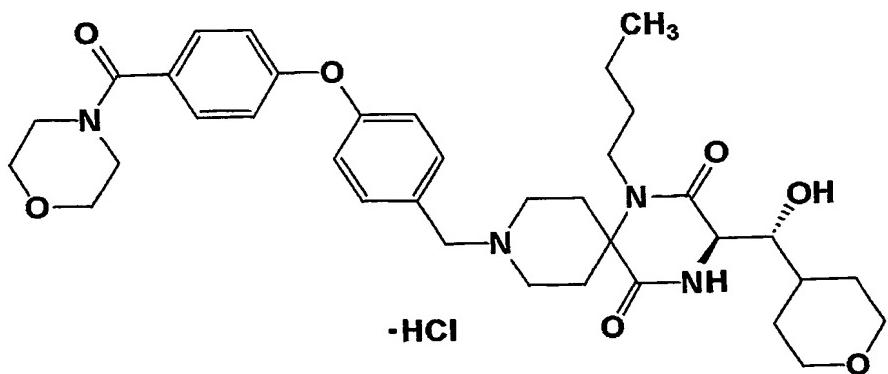
TLC : Rf 0.63 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.47-3.16 (m, 7H), 2.51-1.18 (m, 13H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3 (147)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(モルホリン-4-イル)カルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0810】

## 【化341】



## 【0811】

TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

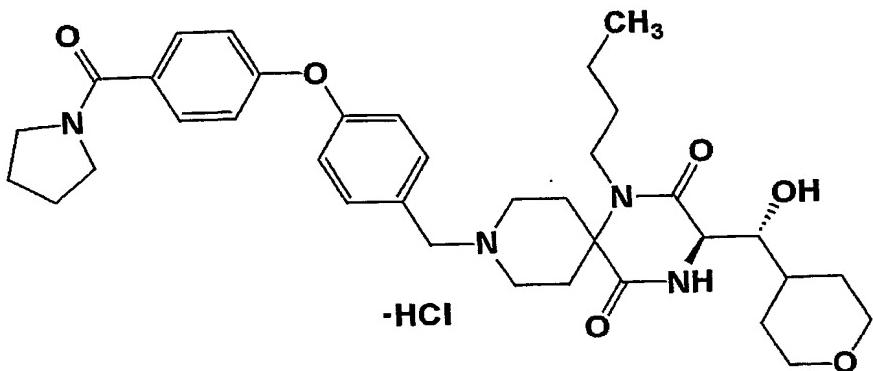
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00–3.90 (m, 3H), 3.69–3.14 (m, 16H), 2.51–1.18 (m, 13H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例3(148)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)カルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0812】

## 【化342】



## 【0813】

TLC : Rf 0.69 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

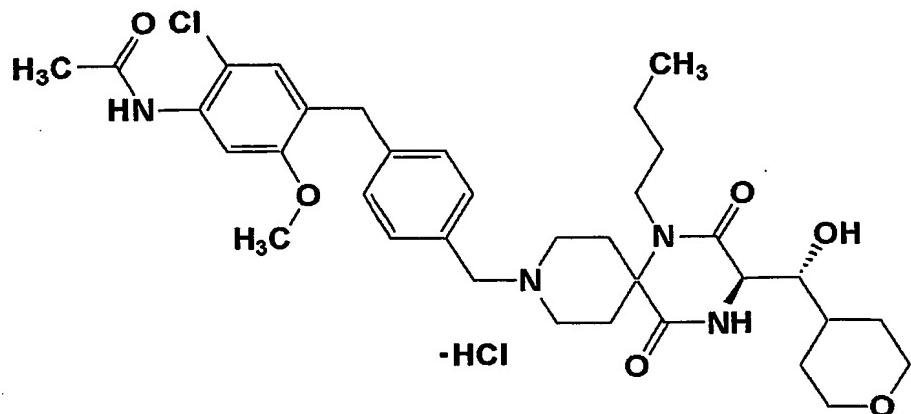
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.06-3.91 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.61-3.17 (m, 11H), 2.51-1.69 (m, 12H), 1.41-1.17 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (149)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノ-2-メトキシ-5-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0814】

## 【化343】



## 【0815】

TLC : Rf 0.73 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

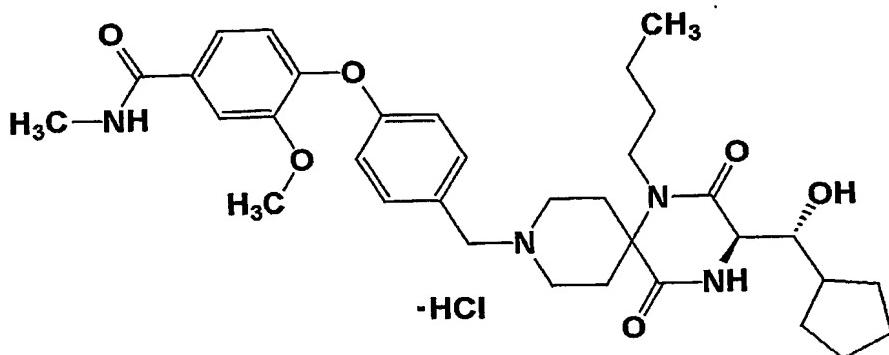
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.53-3.14 (m, 7H), 2.49-1.69 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.38-1.21 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (150)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0816】

## 【化344】



## 【0817】

TLC : Rf 0.59 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

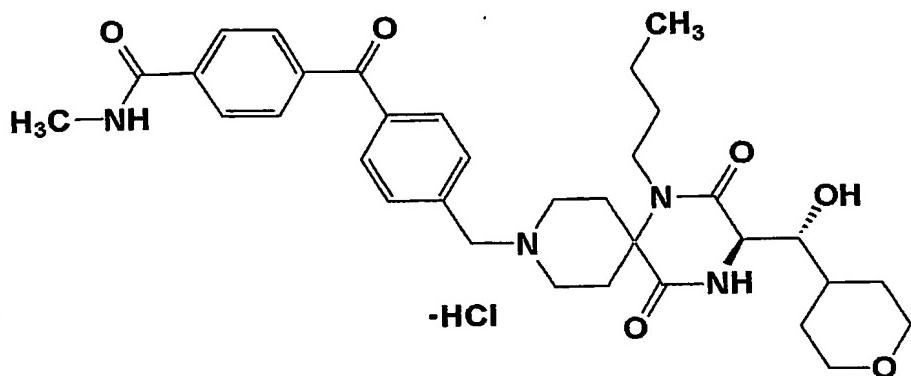
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.59 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.53-3.07 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.52-1.17 (m, 17H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(151)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0818】

## 【化345】



## 【0819】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

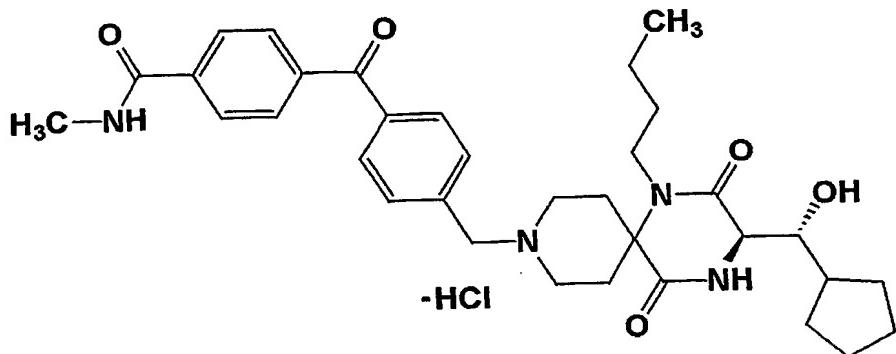
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.97-7.84 (m, 6H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 5H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

実施例3(152)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0820】

## 【化346】



## 【0821】

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

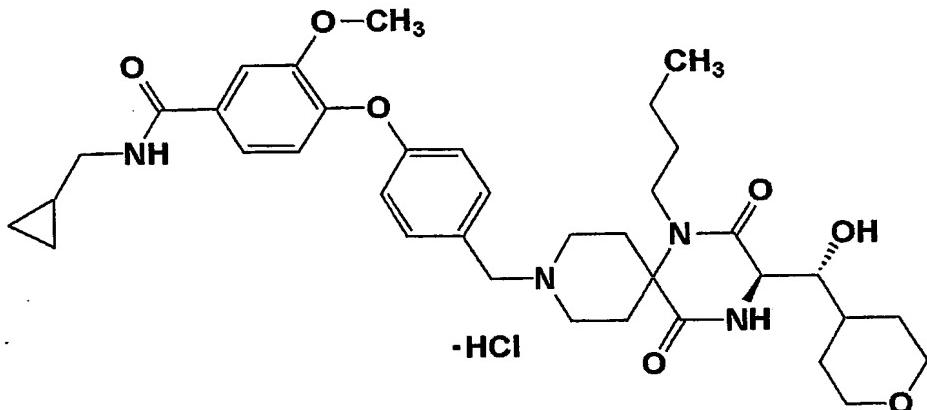
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.97-7.84 (m, 6H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.60-2.10 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.10 (m, 10H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例3(153)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0822】

【化347】



【0823】

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.0-3.85 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 9H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.05 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.55-0.50 (m, 2H), 0.30-0.27 (m, 2H)

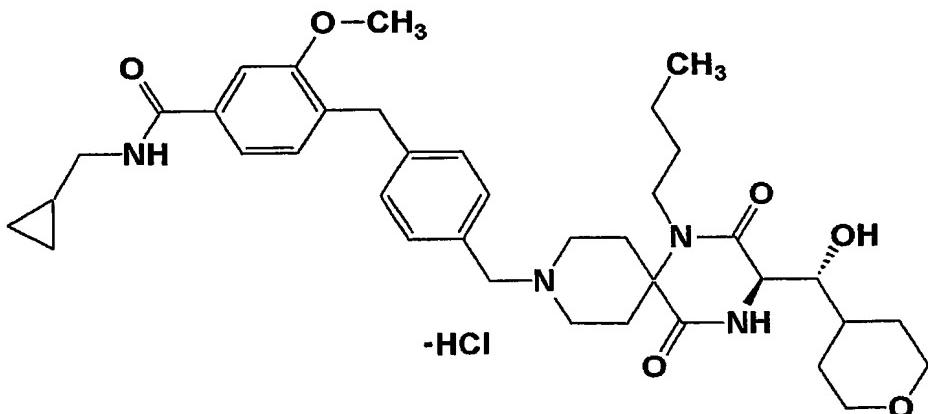
。

### 実施例3 (154)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニル-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0824】

【化348】



【0825】

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

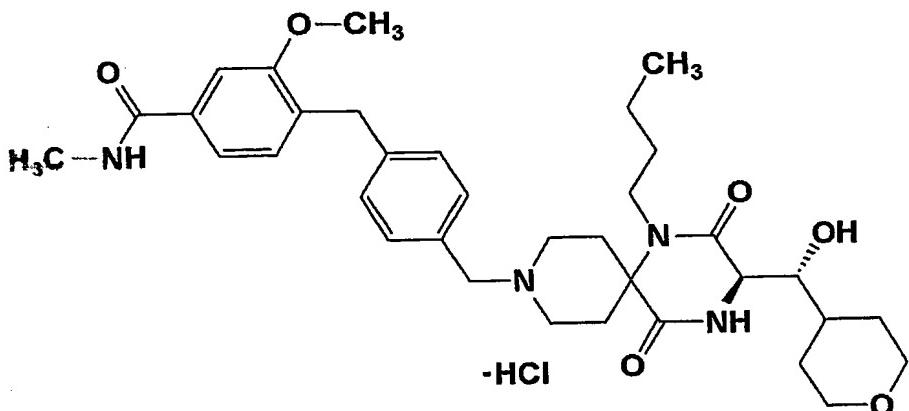
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.20 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 3H), 3.07 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50-1.05 (m, 6H), 0.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.29-0.21 (m, 2H)。

### 実施例3 (155)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0826】

## 【化349】



## 【0827】

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

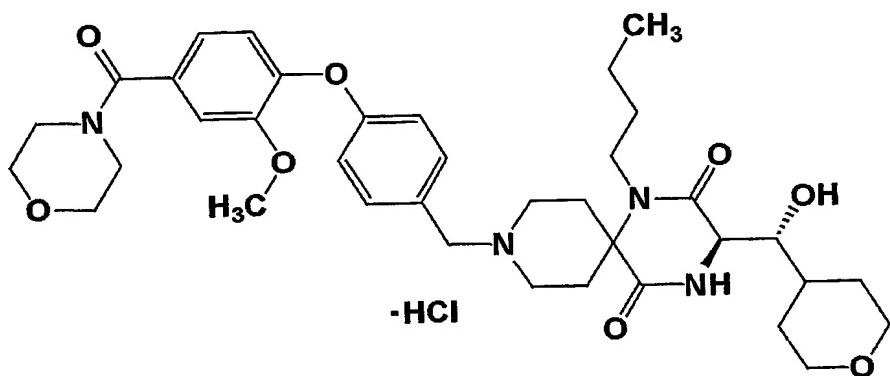
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45-7.40 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.50-2.15 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(156)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(モルホリン-4-イル)カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0828】

## 【化350】



## 【0829】

TLC : Rf 0.72 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01-3.86 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.18 (m, 16H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.16-1.92 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.52-1.14 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

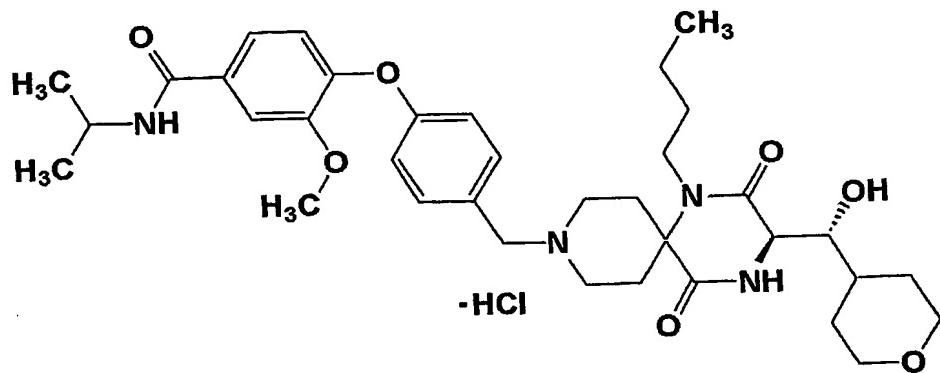
。

実施例3(157)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-イソプロピルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0830】

## 【化351】



## 【0831】

TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

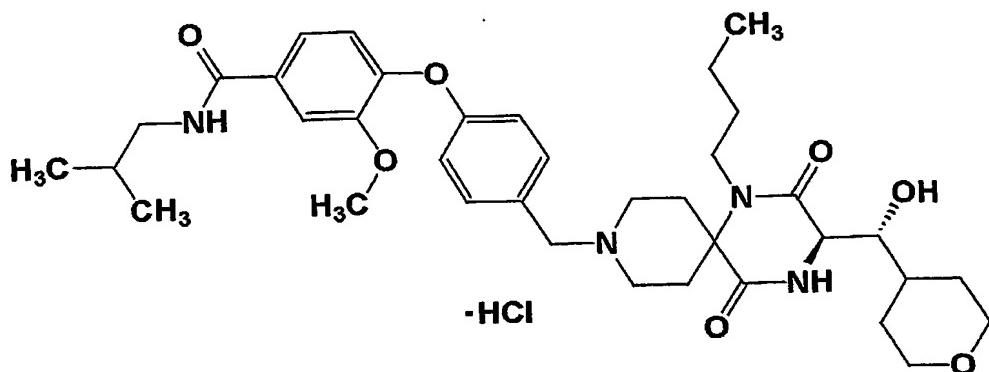
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06-3.85 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 7H), 2.52-2.20 (m, 3H), 2.18-1.92 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(158)

(3R)-1-(2,5-dimethyl-2-oxo-3-phenylpropyl)-2-(4-(2-methylpropyl)-1-hydroxy-2-methyl-4-((4-methylcyclohexyl)oxy)cyclopentyl)-1-phenylpropan-1-aminium  
1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル-9-(4-(4-(2-メチルプロピル)アミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0832】

## 【化352】



## 【0833】

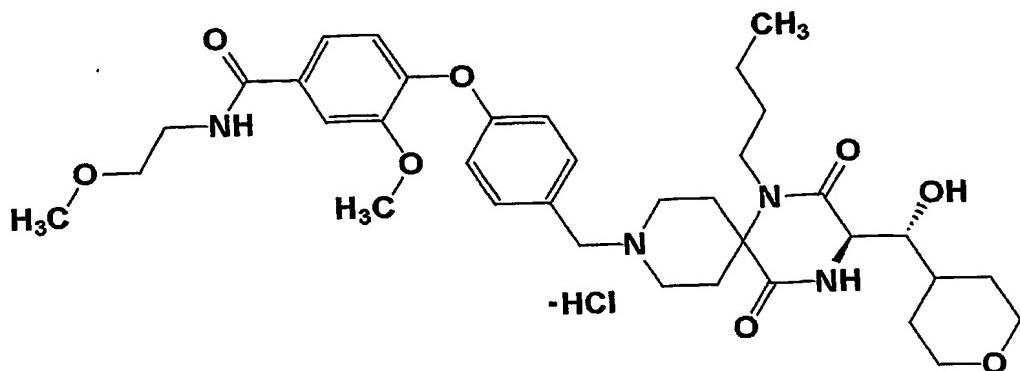
TLC : Rf 0.67 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.06-3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.00 (m, 9H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.18-1.62 (m, 5H), 1.50-1.18 (m, 6H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例3(159)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-メトキシエチル)アミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0834】

## 【化353】



## 【0835】

TLC : Rf 0.79 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

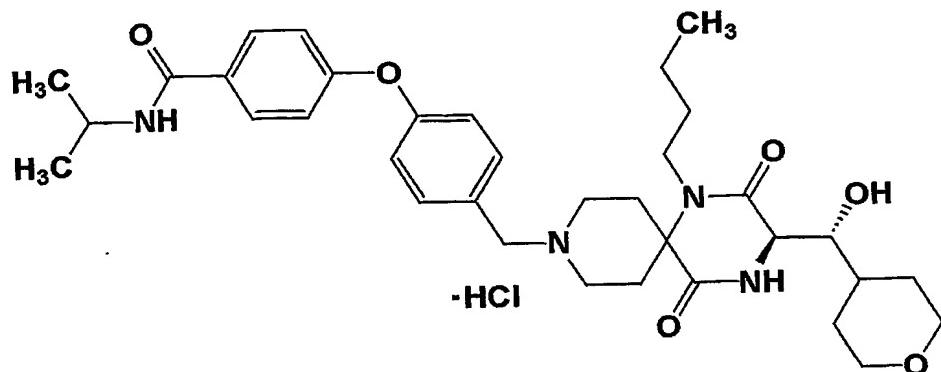
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.07-3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.57-3.08 (m, 11H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.50-1.12 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H) )。

実施例3(160)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-イソプロピルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0836】

## 【化354】



## 【0837】

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

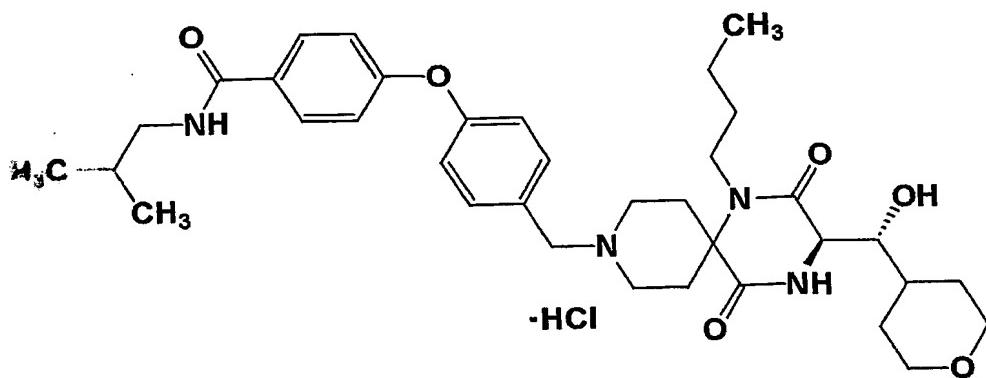
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.57-3.15 (m, 7H), 2.54-2.26 (m, 3H), 2.16-1.16 (m, 10H), 1.24 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(161)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-メチルプロピル)アミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0838】

## 【化355】



## 【0839】

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

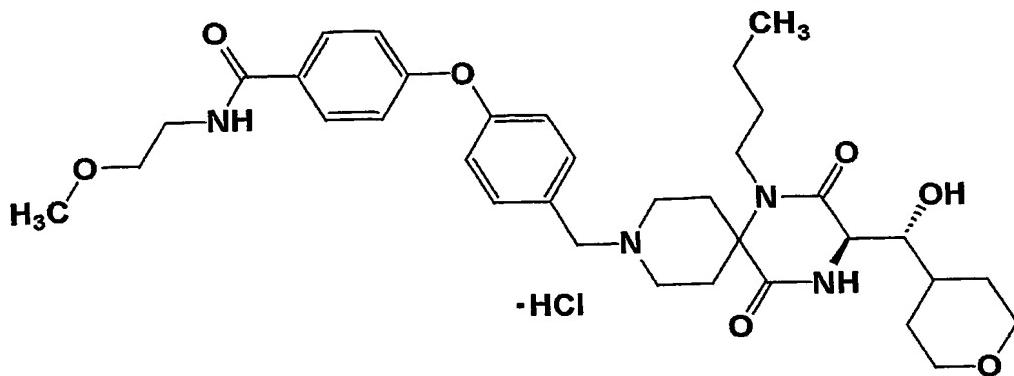
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.44 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.58-3.17 (m, 9H), 2.52-2.27 (m, 3H), 2.16-1.15 (m, 11H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(162)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-メトキシエチルアミノカルボニル)フェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0840】

## 【化356】



## 【0841】

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

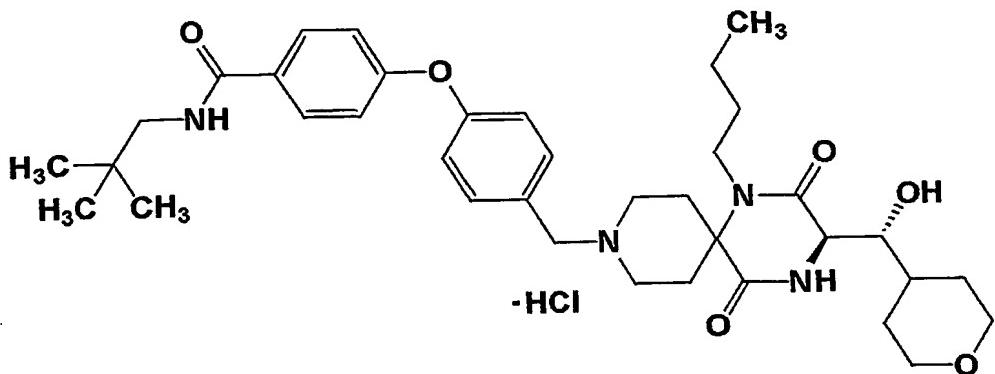
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.43 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.56-3.20 (m, 11H), 3.37 (s, 3H), 2.59-2.32 (m, 3H), 2.15-1.16 (m, 10H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例3(163)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2,2-ジメチルプロピルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0842】

## 【化357】



## 【0843】

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

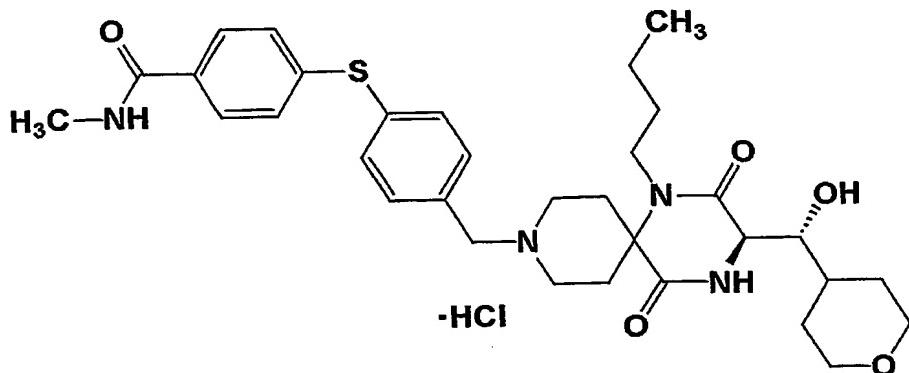
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.57-3.23 (m, 7H), 3.21 (s, 2H), 2.58-2.31 (m, 3H), 2.15-1.16 (m, 10H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(164)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルチオ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0844】

## 【化358】



## 【0845】

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

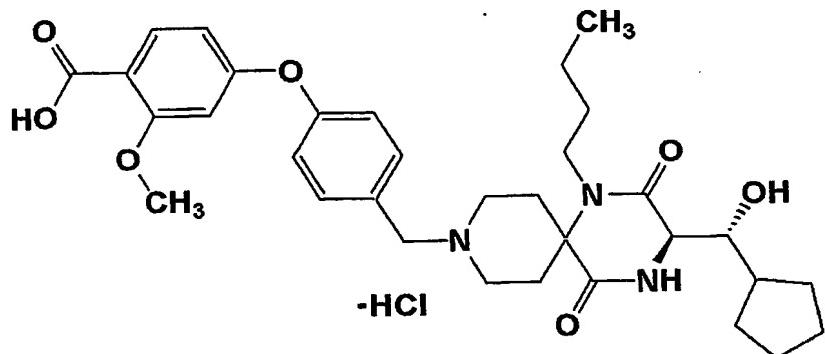
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.08-3.88 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.55-2.25 (m, 3H), 2.20-1.60 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(165)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキサメチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0846】

## 【化359】



## 【0847】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

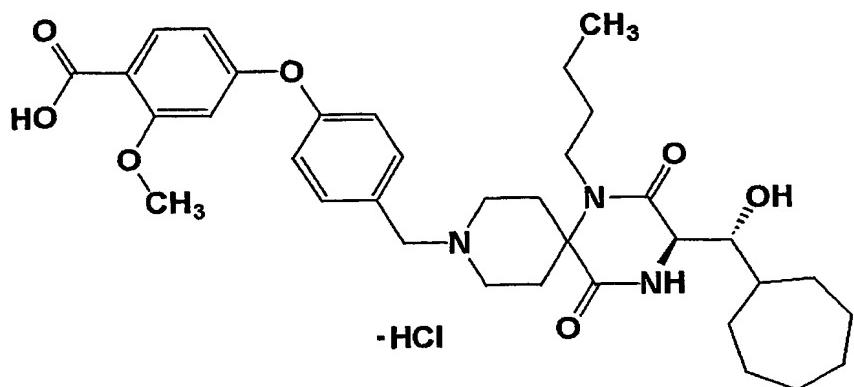
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.38 (dd,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.65-2.20 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.70-1.10 (m, 10H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3(166)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘプチルメチル)-9-(4-(4カルボキシ-3-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0848】

## 【化360】



## 【0849】

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

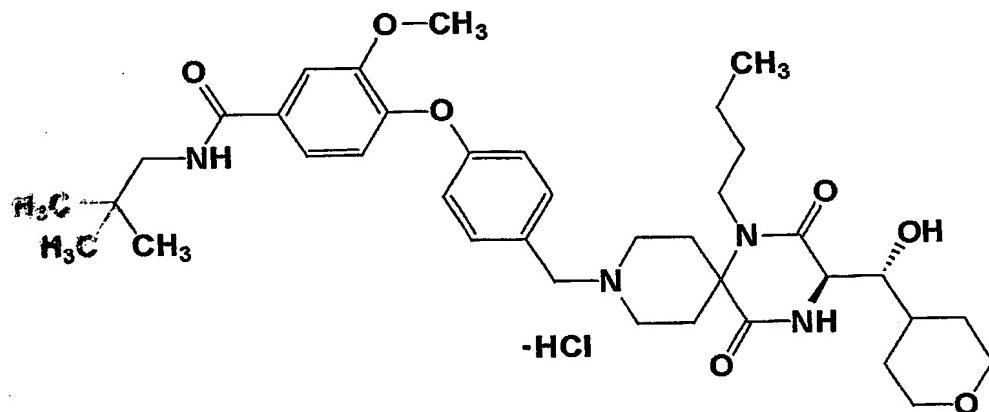
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.20-1.80 (m, 4H), 1.75-1.10 (m, 14H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(167)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2,2-ジメチルプロピルアミノカルボニル)-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0850】

## 【化361】



## 【0851】

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

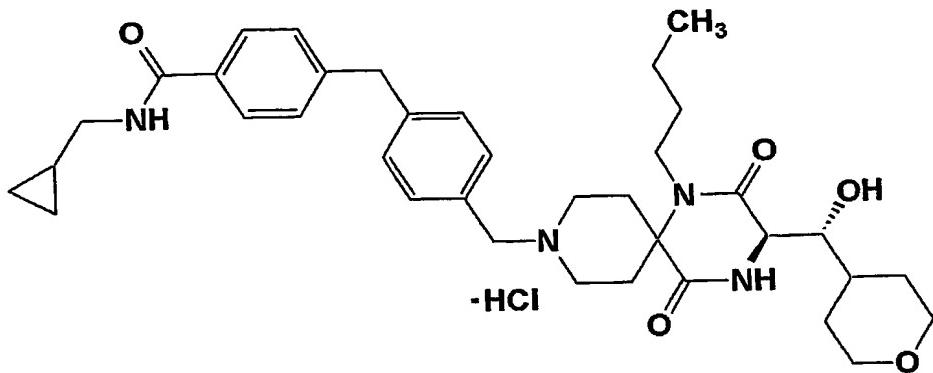
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 9H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.97 (s, 9H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (168)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0852】

## 【化362】



## 【0853】

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

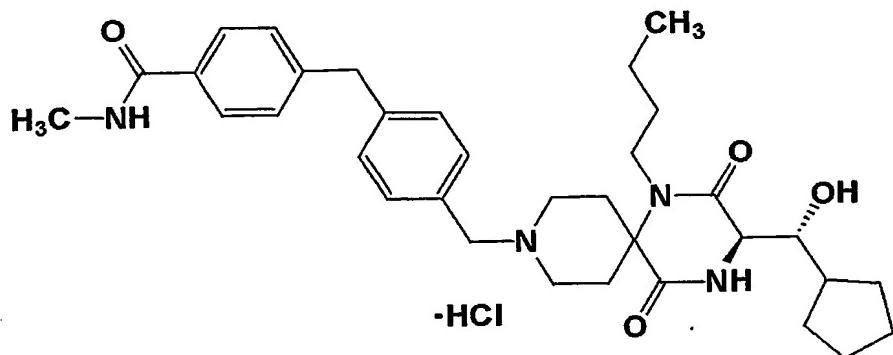
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.54-3.07 (m, 9H), 2.50-1.15 (m, 13H), 1.08 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.54-0.48 (m, 2H), 0.29-0.24 (m, 2H)。

実施例3(169)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘンチルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0854】

## 【化363】



## 【0855】

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

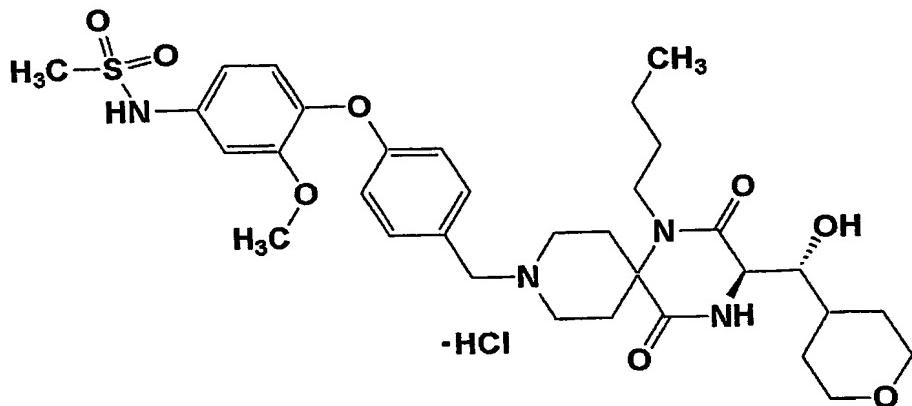
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.37 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.51-2.04 (m, 5H), 1.95-1.76 (m, 2H), 1.76-1.06 (m, 10H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(170)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0856】

【化364】



【0857】

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

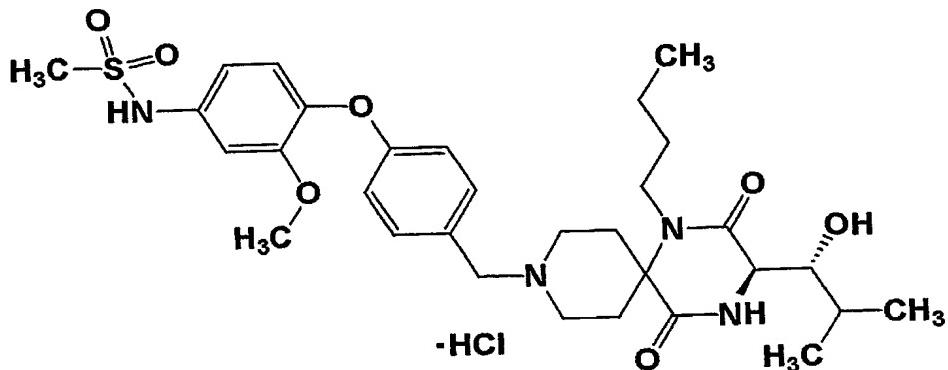
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03–3.87 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60–3.30 (m, 5H), 3.30–3.05 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.59–2.20 (m, 3H), 2.17–1.55 (m, 5H), 1.55–1.10 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3 (171)

(3R) - 1 - ブチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 9 - (4 - (4 - メチルスルホニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0858】

## 【化365】



## 【0859】

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

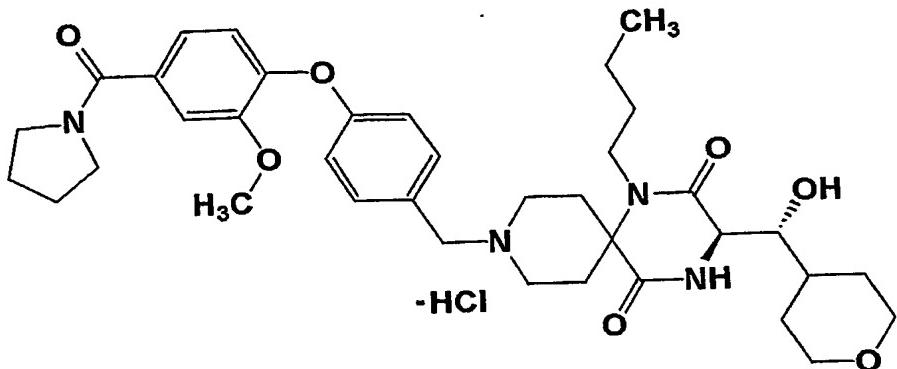
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.52-2.18 (m, 3H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 1.04-0.88 (m, 9H)。

実施例3(172)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0860】

## 【化366】



## 【0861】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05-3.87 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.64-3.08 (m, 11H), 2.52-2.24 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.06-1.62 (m, 9H), 1.50-1.16 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

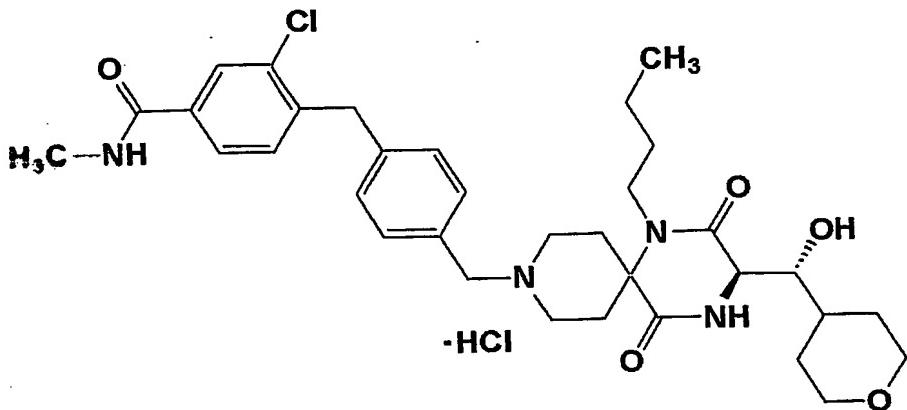
。

実施例3 (173)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0862】

## 【化367】



## 【0863】

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

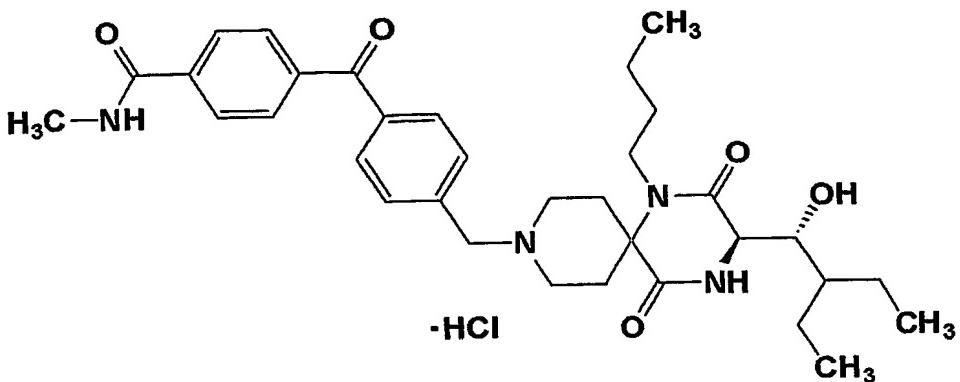
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 7H), 2.89 (s, 3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 5H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (174)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0864】

## 【化368】



## 【0865】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

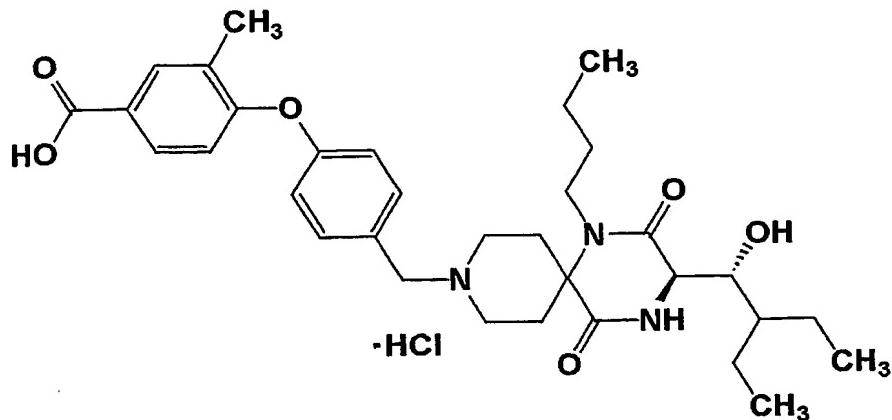
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.96-7.84 (m, 6H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3 (175)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0866】

## 【化369】



## 【0867】

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

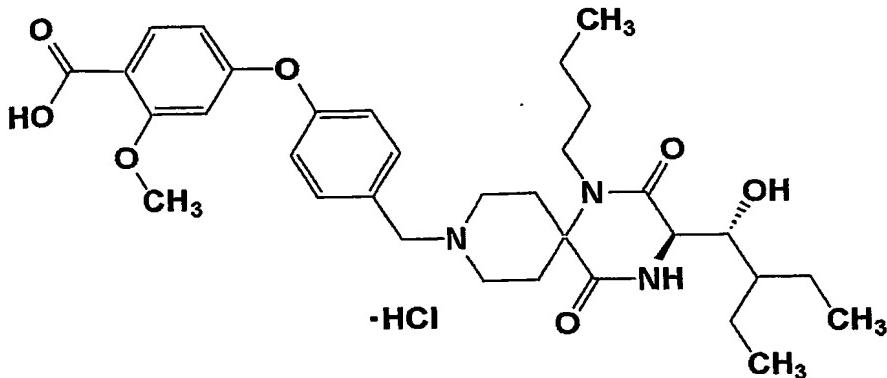
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.97 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 1.9, 8.5$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.49 (dd,  $J = 1.8, 9.6$  Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(176)

(3R)-1-ブチル-2-, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0868】

## 【化370】



## 【0869】

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

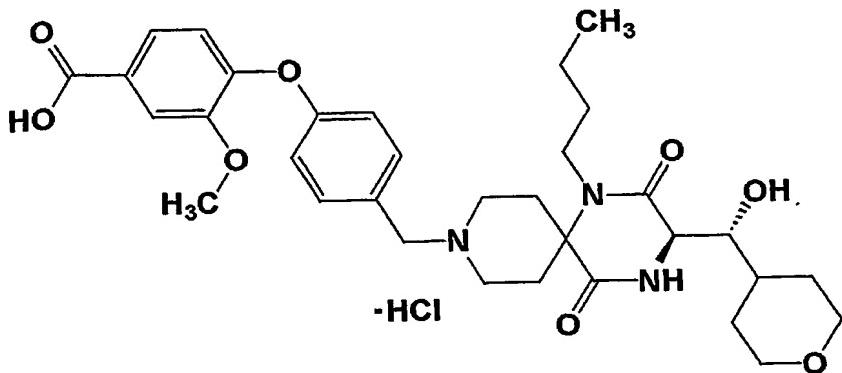
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 2.2, 8.6$  Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.49 (dd,  $J = 2.0, 9.5$  Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.70-2.40 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 5H), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

実施例3 (177)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( $(1R)$ -1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4カルボキシ-2メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0870】

## 【化371】



## 【0871】

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

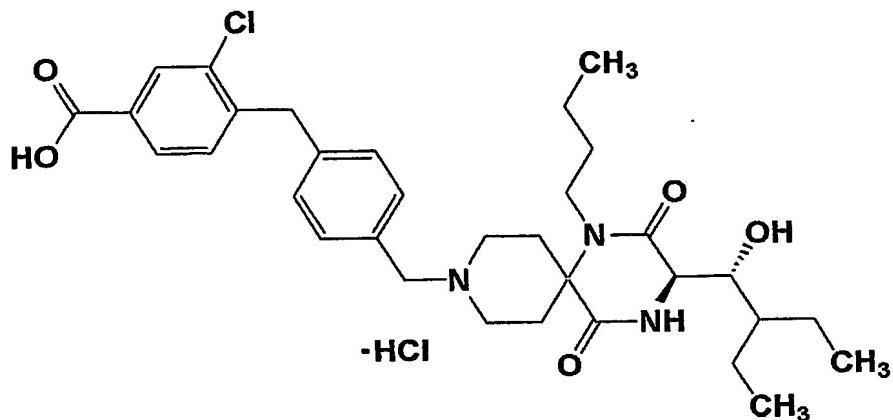
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.75 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.62-3.15 (m, 7H), 2.52-1.18 (m, 13H), 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

実施例3(178)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0872】

## 【化372】



## 【0873】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

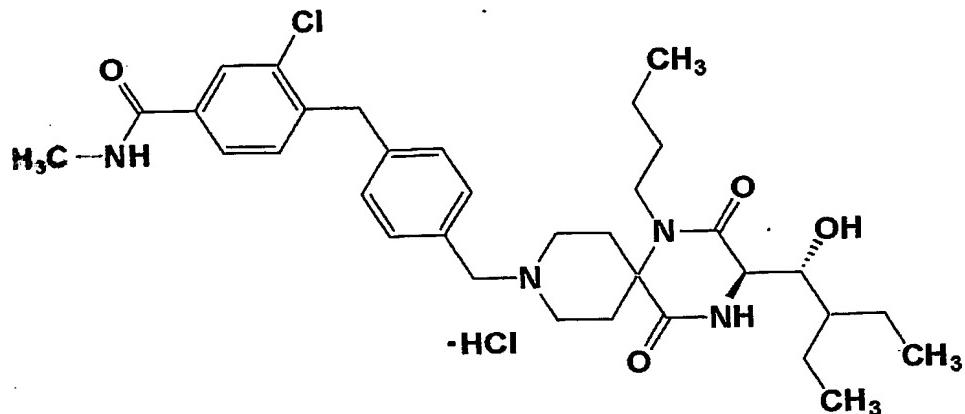
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.00 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.50-2.00 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 9H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

実施例3(179)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0874】

## 【化373】



## 【0875】

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.50–2.00 (m, 4H), 1.80–1.30 (m, 9H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

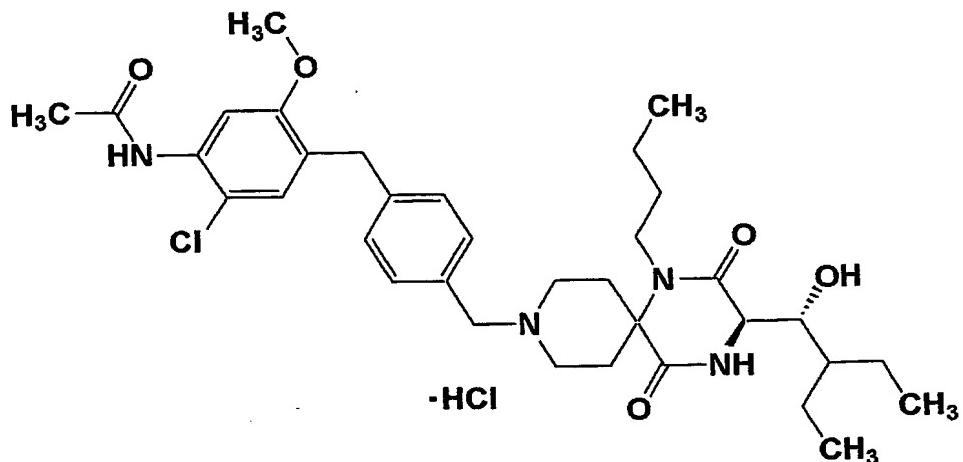
実施例3 (180)

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - エチルブチル) - 9 - (4 - (4 - メチルカルボニルアミノ - 2 - メトキシ - 5 - クロロフェニルメチル) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ

[5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0876】

【化374】



【0877】

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

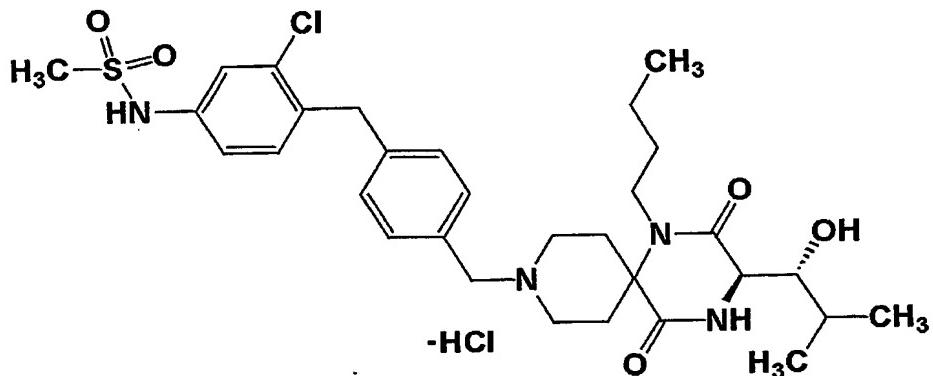
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.48 (dd,  $J = 9.6, 2.1$  Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.50-2.00 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 9H), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (181)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0878】

【化375】



【0879】

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

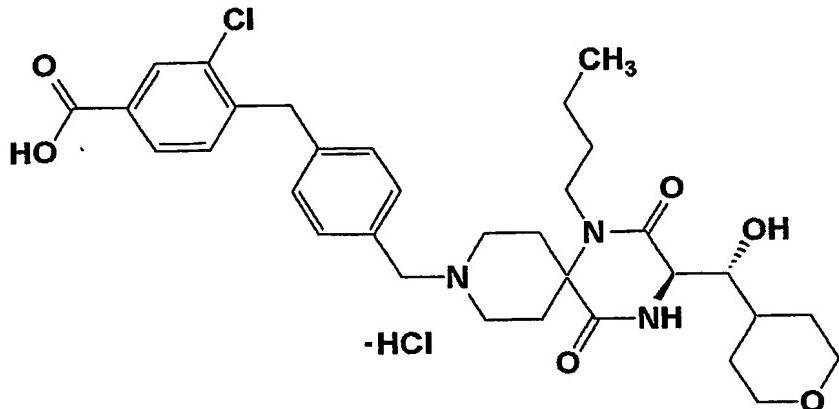
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.60-1.90 (m, 5H), 1.65 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 9H)。

### 実施例3 (182)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0880】

## 【化376】



## 【0881】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

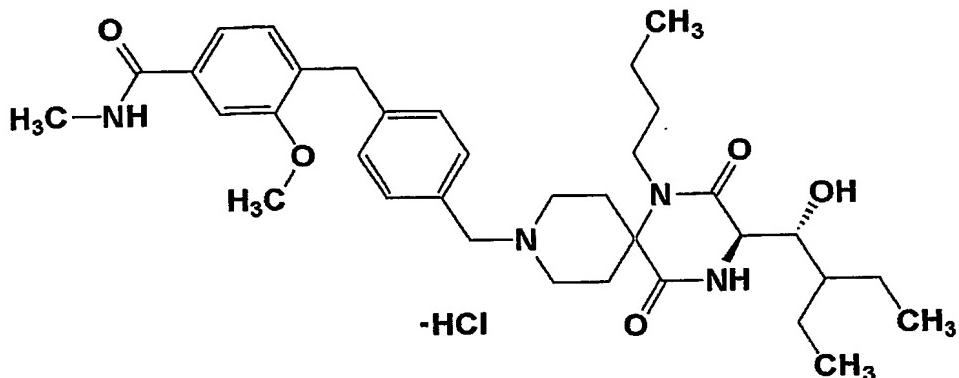
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.00 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 7H), 2.50-2.00 (m, 5H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 5H), 0.94 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H)。

実施例3 (183)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0882】

## 【化377】



## 【0883】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

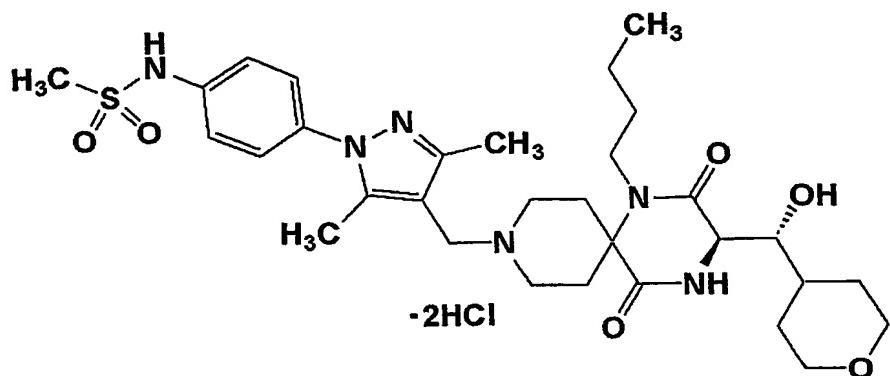
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.85 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.28-1.80 (m, 9 H), 2.09 (m, 1 H), 2.23-2.49 (m, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 3.38-3.53 (m, 4 H), 3.72 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.96 (m, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 4.12 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2 H)。

実施例3(184)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(1-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-3,5-ジメチルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0884】

## 【化378】



## 【0885】

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

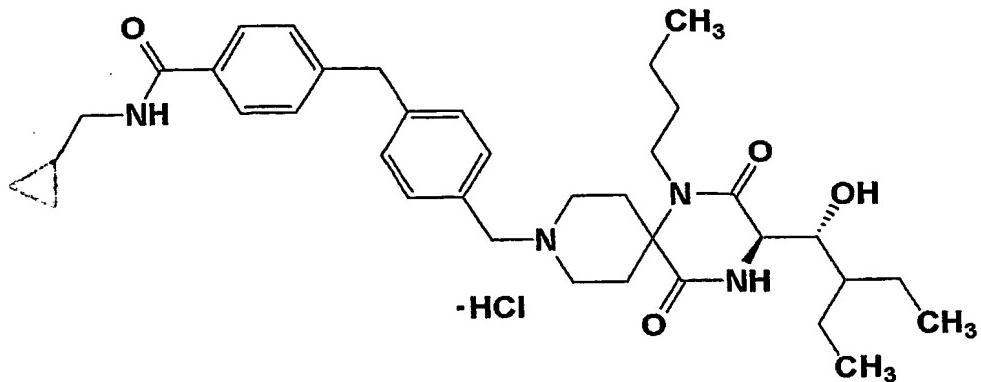
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.08-3.91 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.46-3.20 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.18-1.72 (m, 5H), 1.42-1.14 (m, 5H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (185)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0886】

## 【化379】



## 【0887】

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

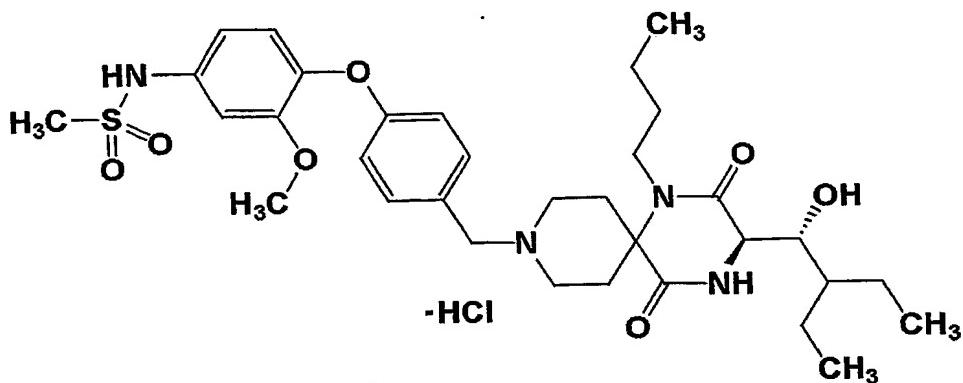
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.24-0.29 (m, 2 H), 0.48-0.54 (m, 2 H), 0.85 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H), 0.87 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H), 0.94 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 1.08 (m, 1 H), 1.26-1.80 (m, 9 H), 2.07-2.49 (m, 4 H), 3.07-3.25 (m, 3 H), 3.39-3.53 (m, 4 H), 3.75 (m, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 4.13 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 7.31 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.75 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 8.45 (m, 1 H)。

実施例3 (186)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0888】

## 【化380】



## 【0889】

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

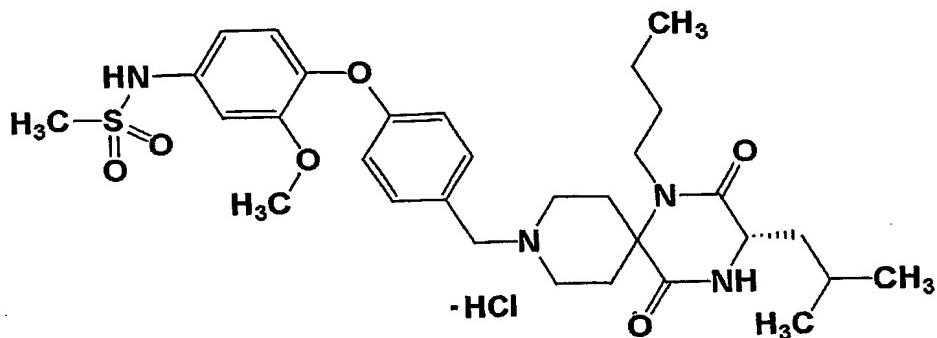
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.87 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.49-2.10 (m, 4H), 1.74-1.28 (m, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例3 (187)

(3S)-1-(2-methylpropyl)-2-[4-(2-methoxyphenyl)phenyl]aziridine-3-carboxylic acid  
 (4-(2-metoxy-4-methylsulfonyl)phenylamino)phenyl) - 1, 4, 9-triazaaspiro[5.5]undecan · 塩酸塩

## 【0890】

【化381】



【0891】

TLC : Rf 0.57 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

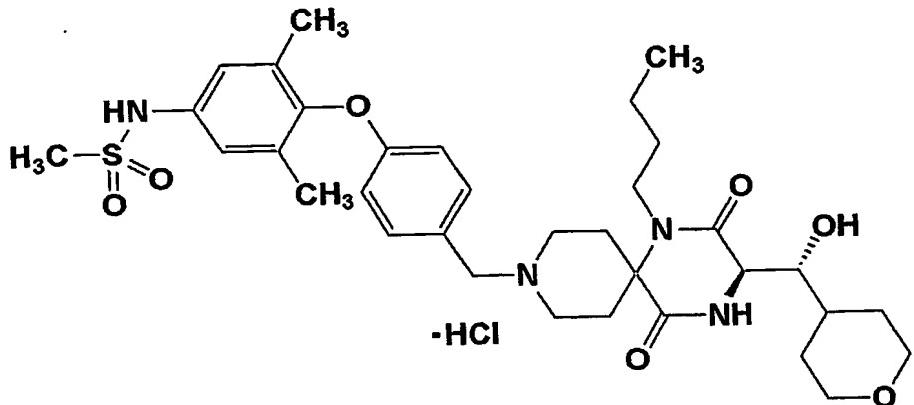
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.87 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.34 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.44-2.12 (m, 4H), 1.84-1.32 (m, 7H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (188)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0892】

## 【化382】



## 【0893】

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

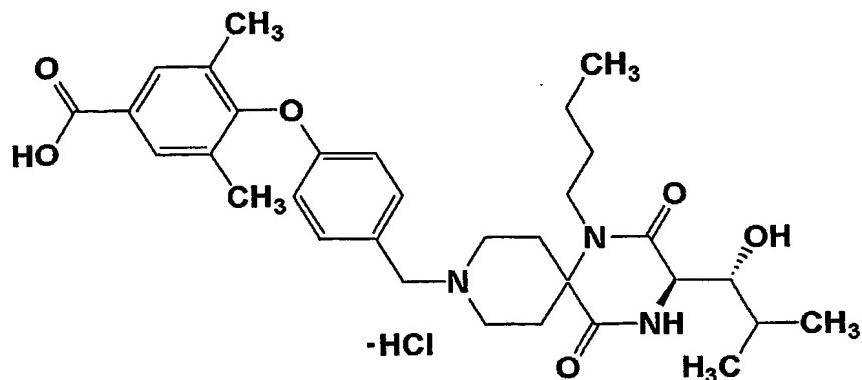
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.03-3.90 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.55-3.13 (m, 7H), 2.97 (s, 3H), 2.50-1.15 (m, 13H), 2.07 (s, 6H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例3(189)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0894】

## 【化383】



## 【0895】

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

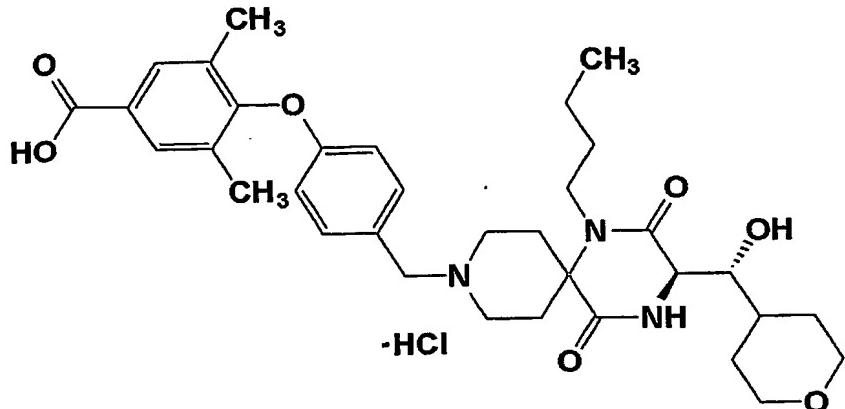
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (s, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.86 (brs,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.19 (dd,  $J = 9.3, 2.4$  Hz, 1H), 2.50–2.00 (m, 5H), 2.14 (s, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.50–1.30 (m, 3H), 0.99–0.92 (m, 9H)。

実施例3 (190)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2, 6-ジメチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0896】

## 【化384】



## 【0897】

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

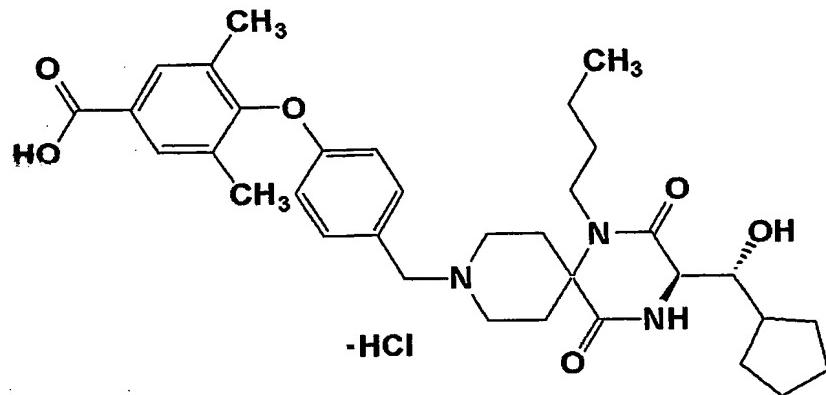
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 7H), 2.50-2.00 (m, 5H), 2.14 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 5H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例3(191)

(3R)-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロペンチルメチル)-9-(4-(4カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0898】

【化385】



【0899】

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

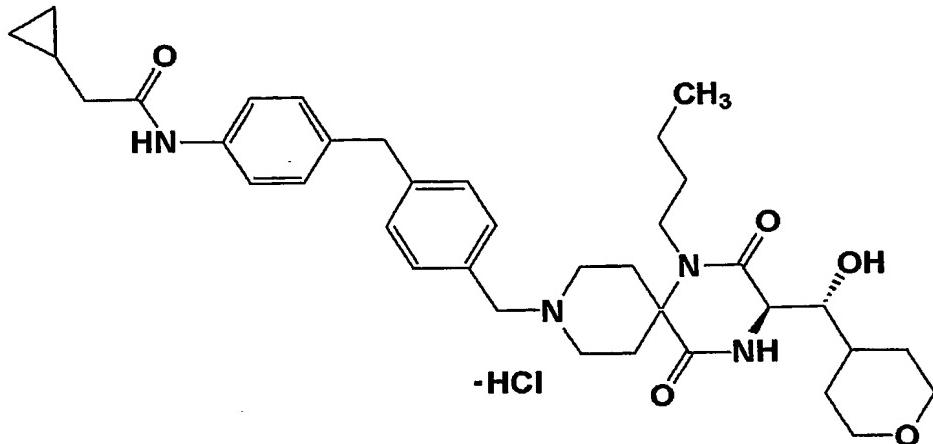
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.83 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 2.50-2.10 (m, 5H), 2.14 (s, 6H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.70-1.10 (m, 10H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例3 (192)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルカルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0900】

【化386】



【0901】

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

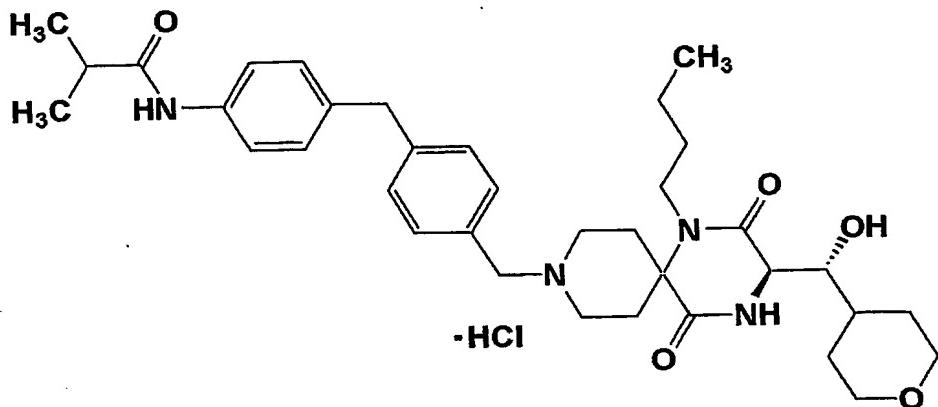
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.47–7.36 (m, 4H), 7.35 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 4.10–3.80 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.60–3.00 (m, 7H), 2.60–1.60 (m, 10H), 1.50–1.00 (m, 6H), 0.94 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.57–0.52 (m, 2H), 0.24–0.21 (m, 2H)。

実施例3 (193)

(3R)-1-(ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-イソプロピルカルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0902】

## 【化387】



## 【0903】

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

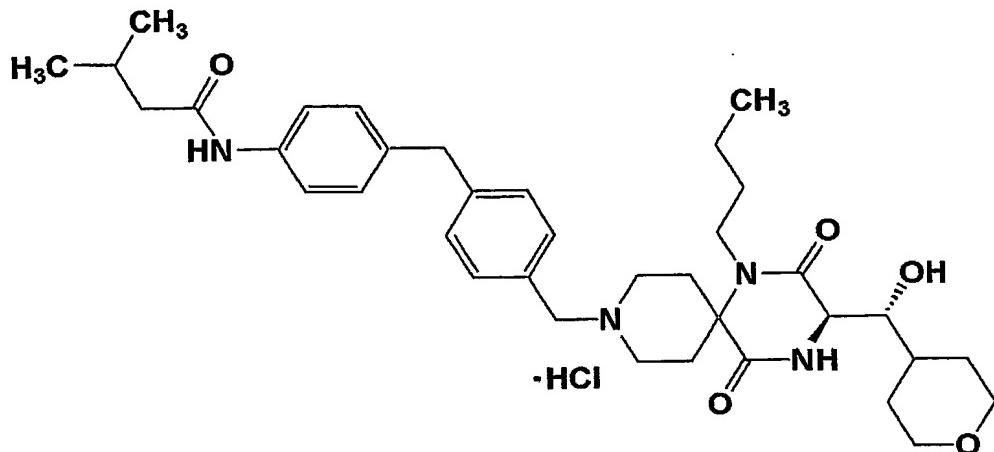
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47–7.42 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00–3.90 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.60–3.00 (m, 7H), 2.60 (m, 1H), 2.50–1.60 (m, 8H), 1.50–1.20 (m, 5H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例3(194)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-メチルプロピル)カルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0904】

## 【化388】



## 【0905】

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

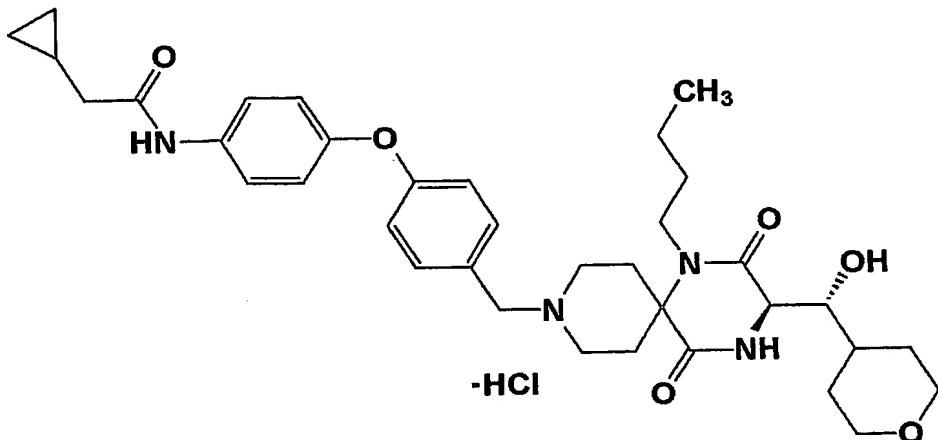
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47–7.42 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00–3.90 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50–3.00 (m, 7H), 2.50–1.60 (m, 11H), 1.50–1.20 (m, 5H), 0.98 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例3(195)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルカルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0906】

【化389】



[0907]

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

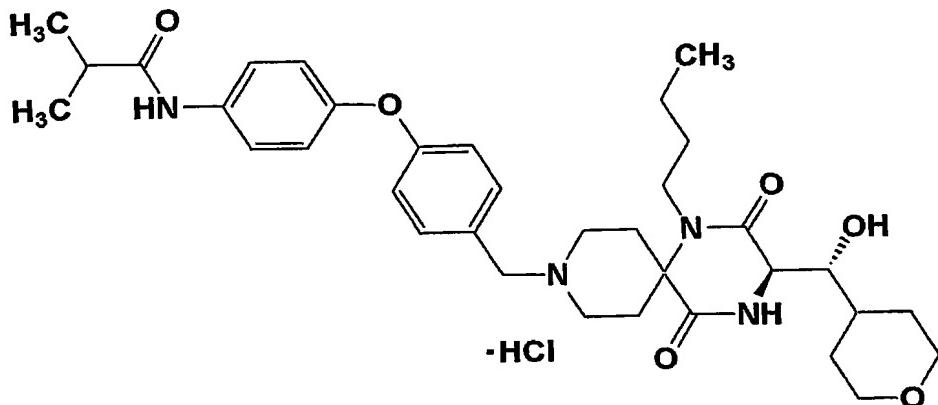
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08–6.99 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.10–3.90 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60–3.00 (m, 7H), 2.26 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60–1.60 (m, 8H), 1.50–1.10 (m, 6H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.59–0.55 (m, 2H), 0.26–0.23 (m, 2H).

### 实施例3 (196)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル)-9-(4-(4-イソプロピルカルボニルアミノフェノキシ) フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

[0908]

【化390】



[0909]

TLC : Rf 0.27 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

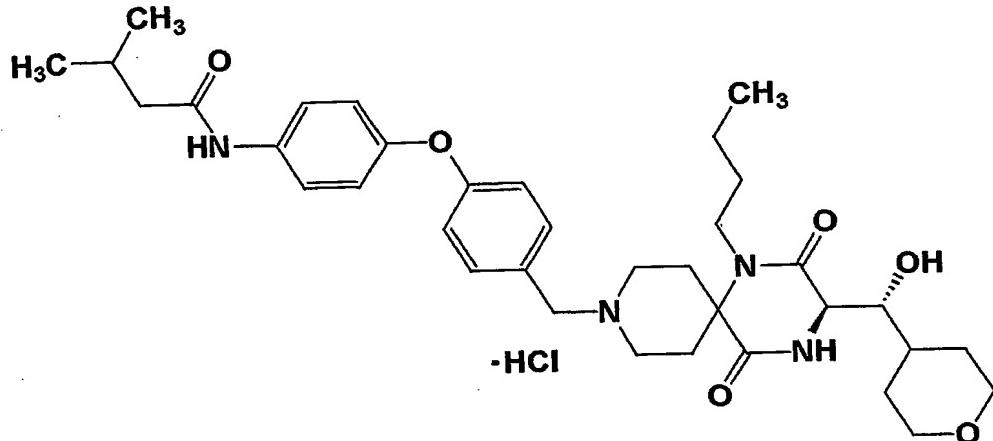
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07–6.98 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10–3.90 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60–3.00 (m, 7H), 2.62 (m, 1H), 2.50–1.60 (m, 8H), 1.50–1.20 (m, 5H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

### 实施例3 (197)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル) メチル)-9-(4-(4-(2-メチルプロピル)カルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0910】

【化391】



【0911】

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

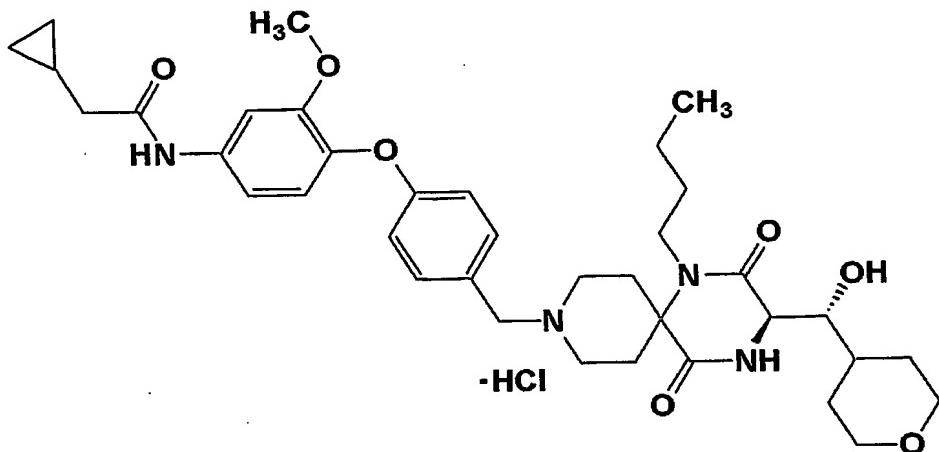
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.00 (m, 7H), 2.60-1.80 (m, 11H), 1.50-1.10 (m, 5H), 1.00 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

実施例3 (198)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0912】

## 【化392】



## 【0913】

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

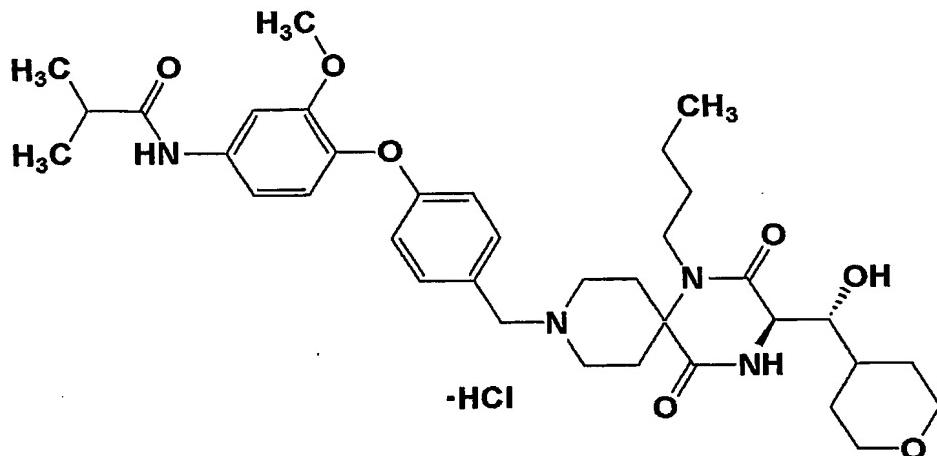
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.11 (brs, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.00 (m, 7H), 2.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-1.60 (m, 8H), 1.50-1.10 (m, 6H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.59-0.56 (m, 2H), 0.26-0.24 (m, 2H)。

実施例3(199)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-イソプロピルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0914】

【化393】



【0915】

TLC : Rf 0.25 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

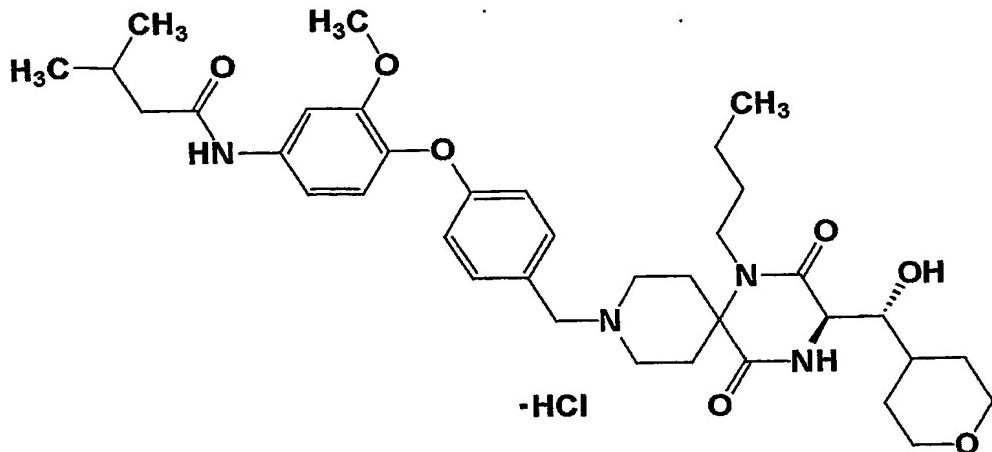
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.54 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.09 (dd,  $J = 7.6, 2.3$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.11 (brs, 1H), 4.00–3.80 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60–3.00 (m, 7H), 2.63 (m, 1H), 2.60–1.60 (m, 8H), 1.50–1.10 (m, 5H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 0.95 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (200)

(3R) - 1 - プチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) カルボニルアミノ - 2 - メトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0916】

【化394】



【0917】

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

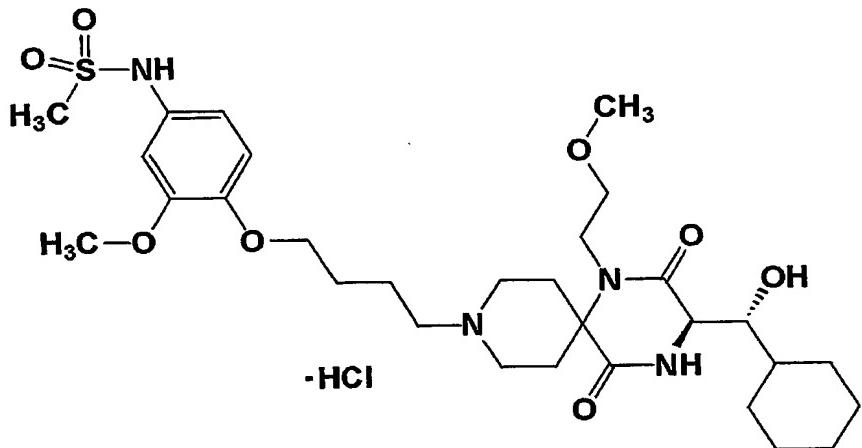
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.53 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.09 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.00 (m, 8H), 2.50-1.60 (m, 11H), 1.50-1.10 (m, 5H), 1.01 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

### 実施例3 (201)

(3R)-1-(2-メトキシエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ  
[5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0918】

【化395】



【0919】

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

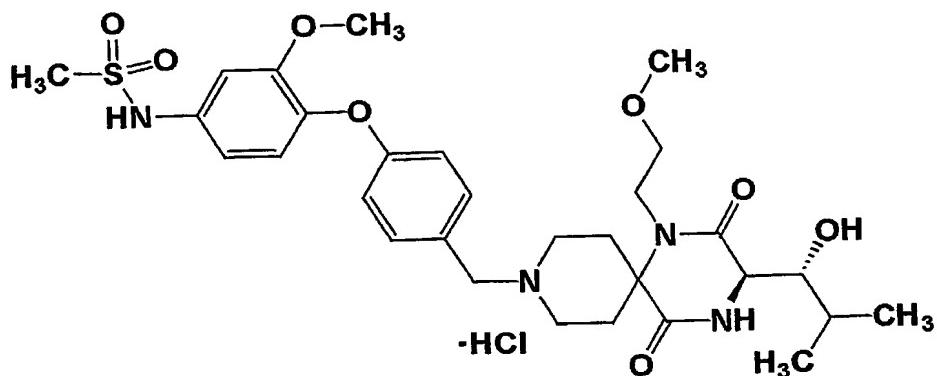
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.62-3.42 (m, 5H), 3.34-3.24 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.70-2.28 (m, 3H), 2.18-1.82 (m, 8H), 1.82-1.60 (m, 3H), 1.40-1.08 (m, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H)。

### 実施例3 (202)

(3R)-1-(2-メトキシエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0920】

## 【化396】



## 【0921】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

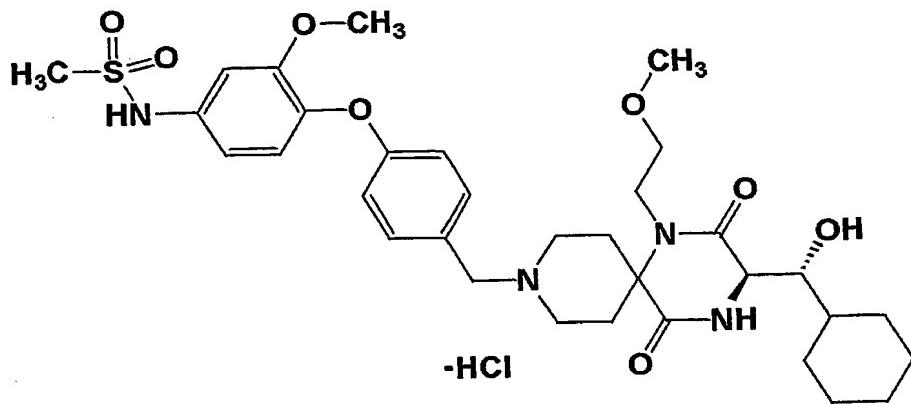
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93–6.85 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.80–3.60 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60–3.40 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.60–2.20 (m, 3H), 2.20–2.10 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例3 (203)

(3R) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (2 - メトキシ - 4 - メチルスルホニルアミノフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0922】

## 【化397】



## 【0923】

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

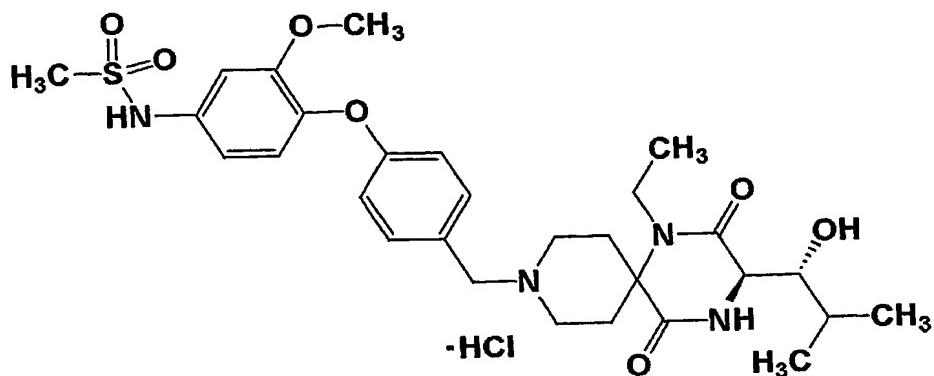
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93-6.85 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.40-1.10 (m, 4H) 1.00-0.80 (m, 2H)。

実施例3(204)

(3R)-1-エチル-2,5-ジオキソ-3-(1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0924】

## 【化398】



## 【0925】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93-6.85 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H) 3.90-3.60 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.20 (m, 3H), 3.19 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.60-2.20 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

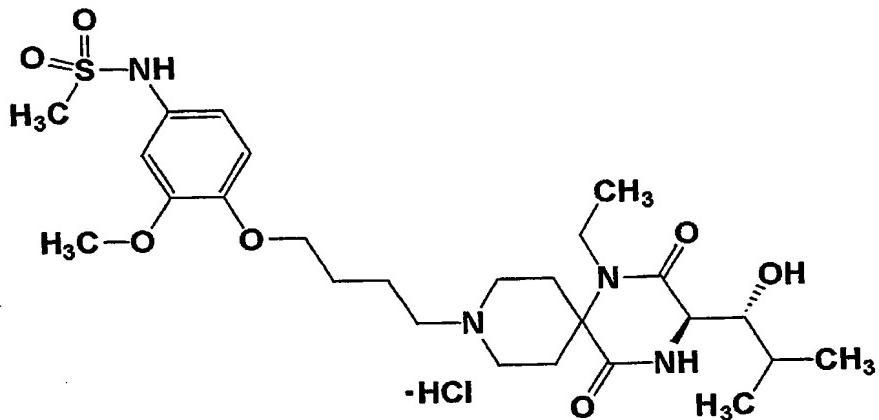
実施例3 (205)

(3R)-1-エチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・

塩酸塩

## 【0926】

## 【化399】



## 【0927】

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

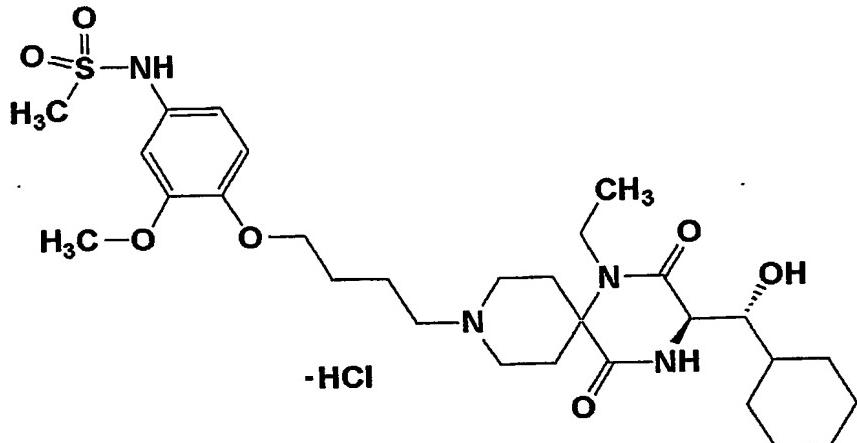
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  6.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.05 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.00–3.51 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.40–3.16 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.60–1.86 (m, 8H), 1.40–1.14 (m, 3H), 1.00 (d,  $J = 5.4$  Hz, 4H), 0.98 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H)。

実施例3 (206)

(3R) - 1-エチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル)-9-(4-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノフェノキシ) ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【0928】

【化400】



【0929】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

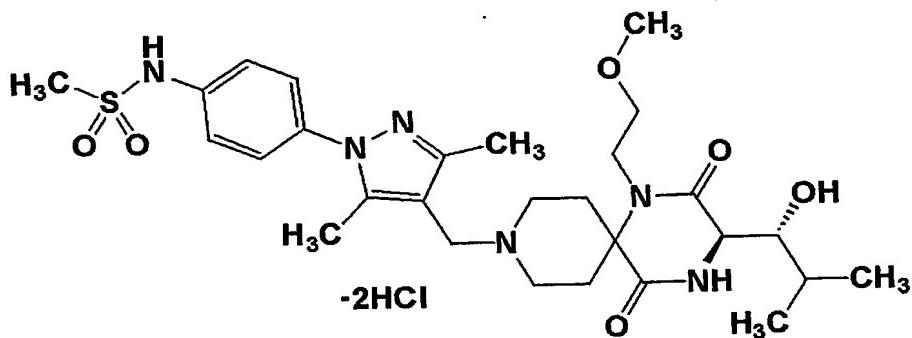
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.12-3.90 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.50 (m, 5H), 3.38-3.10 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.58-1.64 (m, 14H), 1.46-1.08 (m, 3H), 1.21 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H)。

### 実施例3 (207)

(3R)-1-(2-メトキシエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-(3R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-9-(1-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-3,5-ジメチルピラゾール-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

【0930】

【化401】



【0931】

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

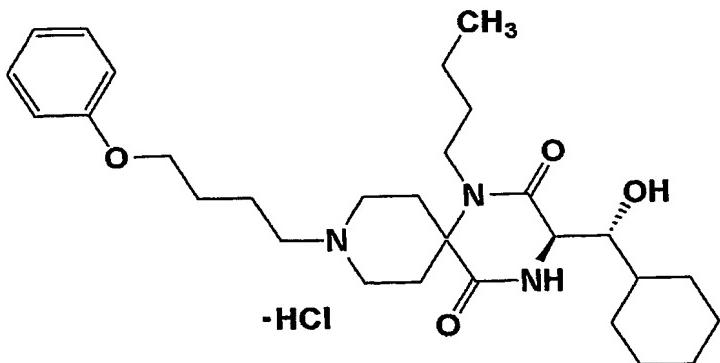
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48–7.38 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.84–3.64 (m, 2H), 3.64–3.40 (m, 5H), 3.32–3.16 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.64–2.40 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20–1.96 (m, 2H), 1.02–0.95 (m, 6H)。

#### 実施例4

(3R)–1–ブチル–2, 5–ジオキソ–3–((1R)–1–ヒドロキシ–1–シクロヘキシリルメチル)–9–(4–フェノキシブチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0932】

## 【化402】



## 【0933】

参考例2で製造した化合物（100mg）と4-ブロモブトキシベンゼン（71mg）のジメチルホルムアミド溶液（2mL）にトリエチルアミン（0.1mL）、ヨウ化ナトリウム（58mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=50:1）にて精製し、4N塩化水素酢酸エチルを加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物（35mg）を得た。

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン：メタノール=10:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.28-7.23 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 3H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.33-3.17 (m, 4H), 2.52-2.30 (m, 3H), 2.18-1.83 (m, 7H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.42-1.18 (m, 6H), 0.99-0.87 (m, 5H)。

実施例4 (1) ~ 3 (30)

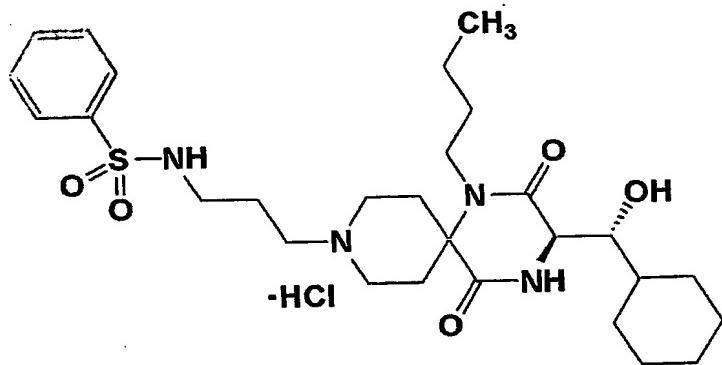
4-ブロモブトキシベンゼンの代わりに相当するハロゲン化合物を用いて、および参考例2で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例4と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例4 (1)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-フェニルスルホニルアミノプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0934】

【化403】



【0935】

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

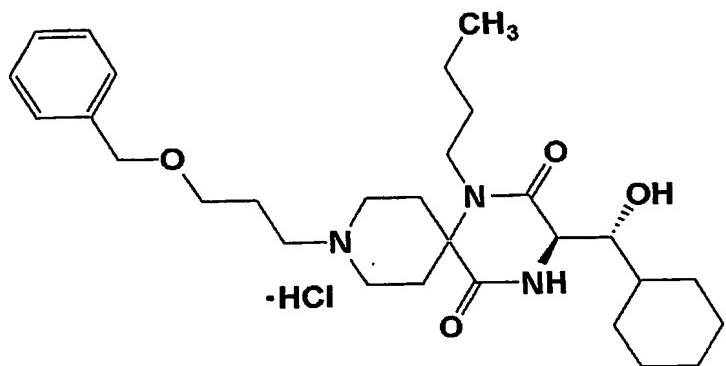
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.90-7.83 (m, 2H), 7.68-7.54 (m, 3H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.61-3.46 (m, 3H), 3.30-3.14 (m, 4H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59-2.28 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 5H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.56-1.12 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例4 (2)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-ベンジルオキシプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0936】

## 【化404】



## 【0937】

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

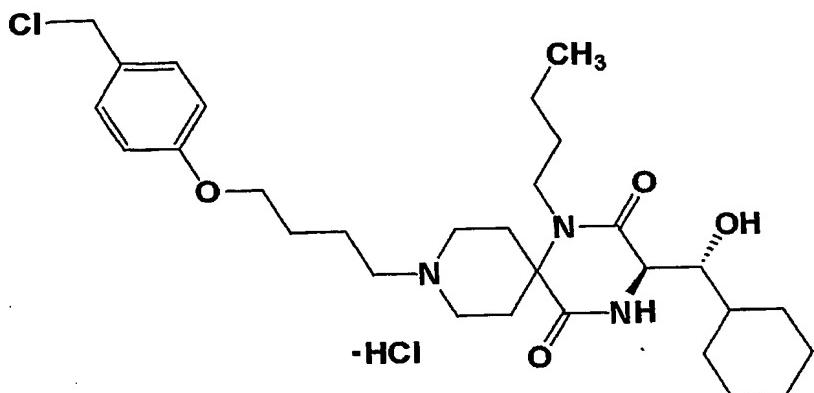
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.36–7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.69–3.45 (m, 6H), 3.29 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.49–1.91 (m, 9H), 1.80–1.63 (m, 5H), 1.45–1.18 (m, 7H), 1.00–0.87 (m, 5H)。

実施例4(3)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-クロロメチルフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0938】

## 【化405】



## 【0939】

TLC : Rf 0.67 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

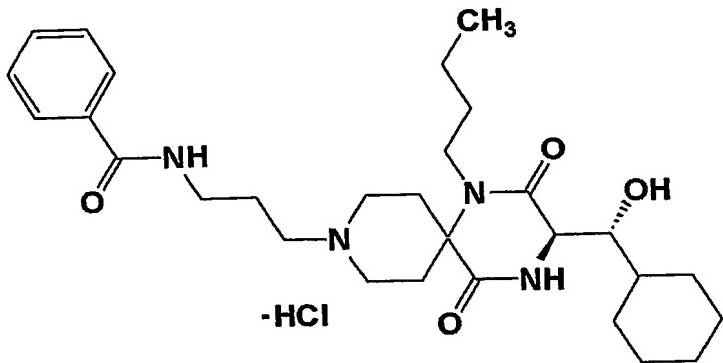
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.06 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.33-3.12 (m, 4H), 2.52-1.88 (m, 1OH), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.45-1.14 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

実施例4(4)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-フェニルカルボニルアミノプロピル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0940】

## 【化406】



## 【0941】

TLC : Rf 0.72 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

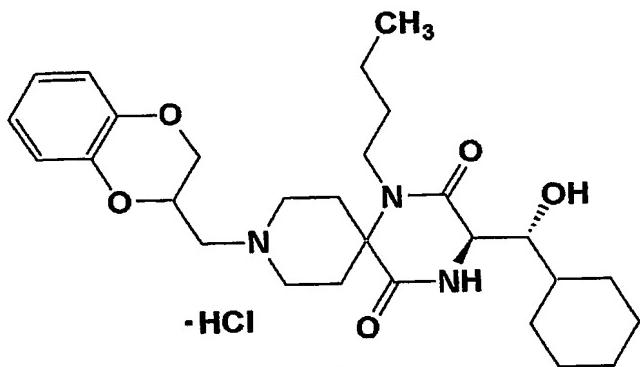
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.89-7.82 (m, 2H), 7.60-7.43 (m, 3H), 4.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 5H), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.62-2.31 (m, 3H), 2.21-1.88 (m, 5H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.56-1.07 (m, 6H), 1.07-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例4(5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0942】

## 【化407】



## 【0943】

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

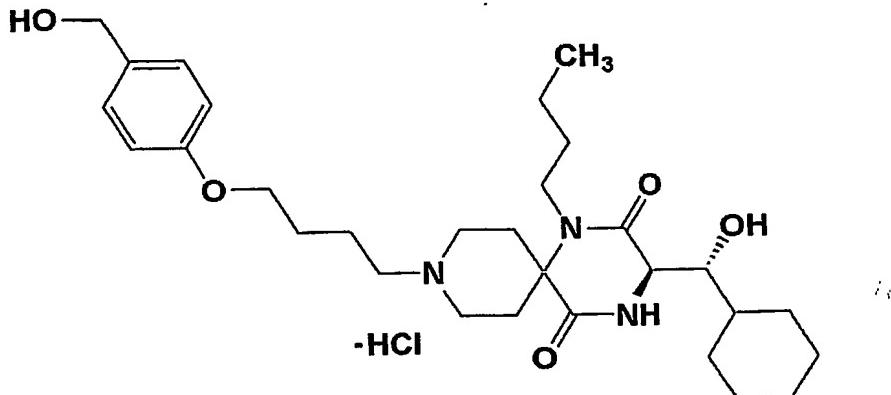
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.00-6.80 (m, 4H), 4.77 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.72-3.42 (m, 3H), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.65-2.30 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例4(6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0944】

## 【化408】



## 【0945】

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

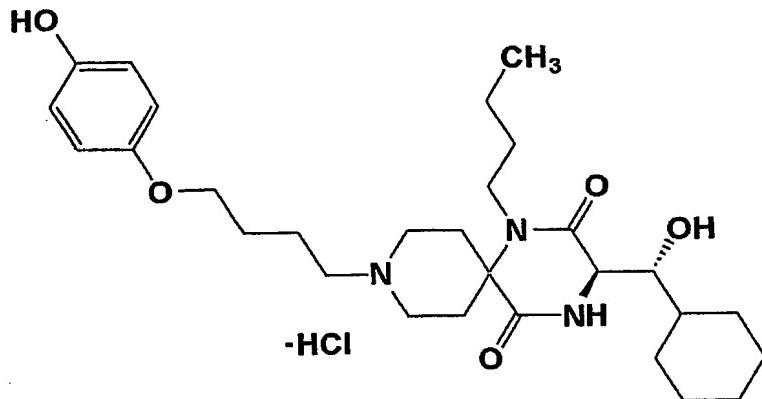
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.33-3.17 (m, 4H), 2.52-1.88 (m, 1OH), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.45-1.10 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

実施例4(7)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-ヒドロキシフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0946】

【化409】



【0947】

TLC : Rf 0.29(塩化メチレン：メタノール=10:1)；

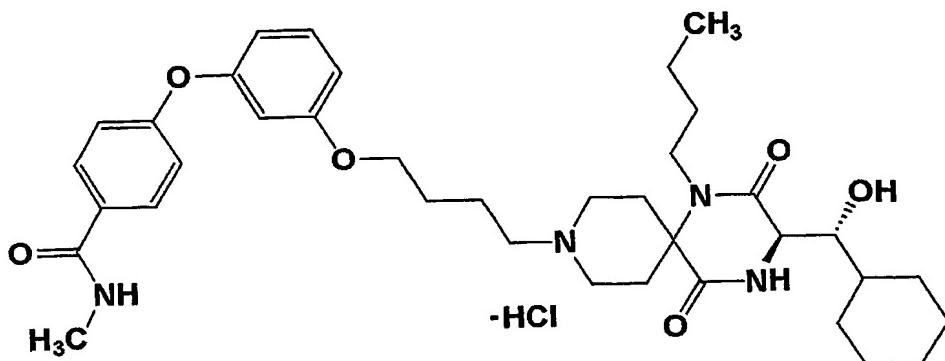
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 4H), 3.33-3.06 (m, 4H), 2.44-1.65 (m, 15H), 1.40-1.18 (m, 6H), 1.00-0.94 (m, 5H)。

#### 実施例4 (8)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(3-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0948】

## 【化410】



## 【0949】

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

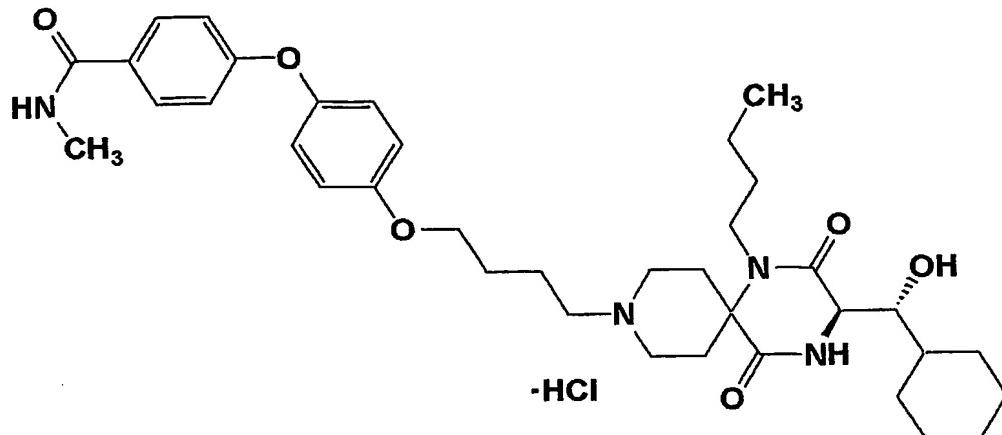
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.33-3.15 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.52-2.26 (m, 3H), 2.13-1.84 (m, 7H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.45-1.18 (m, 6H), 1.00-0.94 (m, 5H)。

実施例4(9)

(3R)-1-(ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0950】

## 【化411】



## 【0951】

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル：メタノール=5:1)；

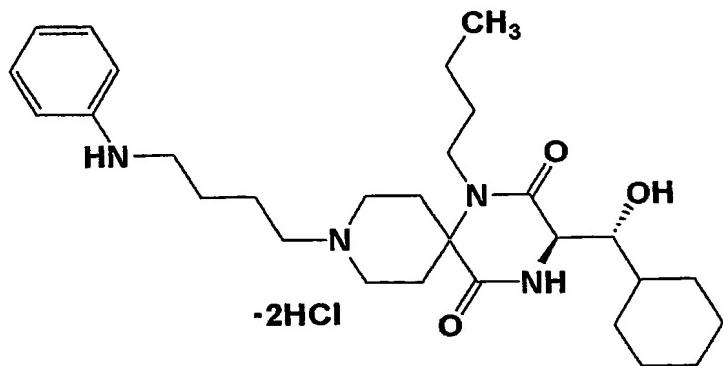
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.99–6.98 (m, 4H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.06 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60–3.50 (m, 3H), 3.33–3.20 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.52–2.26 (m, 3H), 2.18–1.92 (m, 7H), 1.80–1.65 (m, 5H), 1.45–1.18 (m, 6H), 1.00–0.87 (m, 5H)。

実施例4(10)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-フェニルアミノブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【0952】

## 【化412】



## 【0953】

TLC : Rf 0.45 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

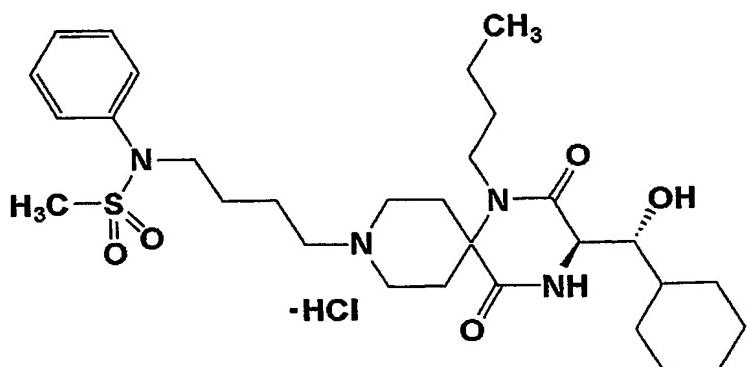
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.65–7.51 (m, 5H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.62–3.43 (m, 5H), 3.40–3.25 (m, 2H), 3.23–3.12 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.58–2.40 (m, 2H), 2.17–1.81 (m, 7H), 1.81–1.60 (m, 5H), 1.53–1.05 (m, 6H), 1.05–0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例4(11)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(N-フェニル-N-メチルスルホニアミノ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0954】

【化413】



【0955】

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

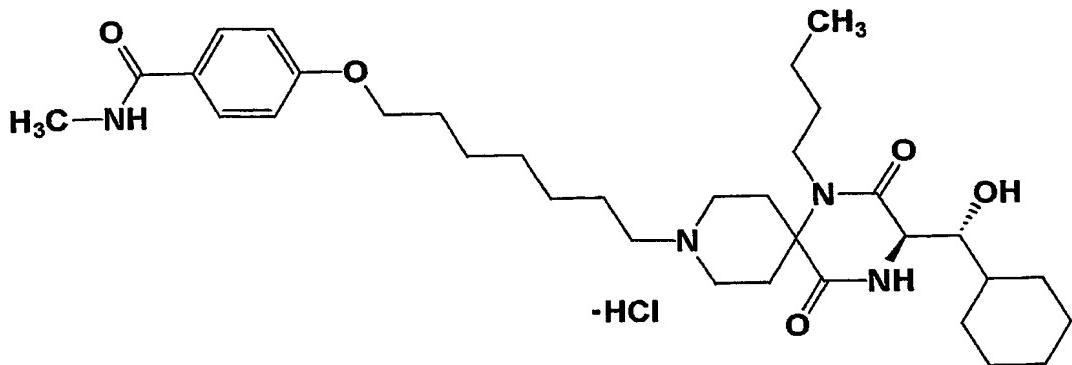
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.48–7.33 (m, 5H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.60–3.44 (m, 3H), 3.30–3.08 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.56–2.25 (m, 3H), 2.18–1.81 (m, 5H), 1.81–1.60 (m, 5H), 1.60–1.05 (m, 8H), 1.03–0.81 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例4 (12)

(3R) - 1 - プチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシリルメチル) - 9 - (7 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) ヘプチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0956】

## 【化414】



## 【0957】

TLC : Rf 0.10 (酢酸エチル) ;

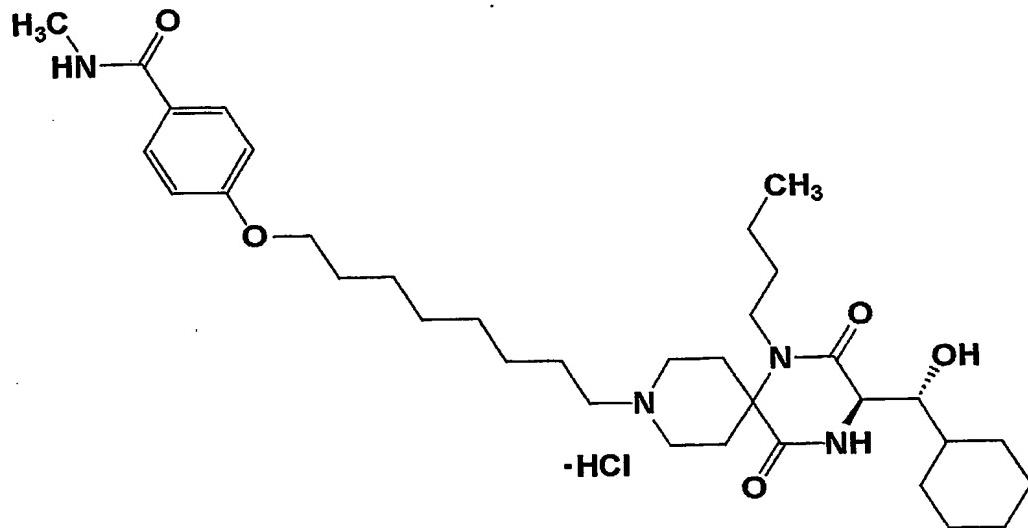
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.60–3.46 (m, 3H), 3.30–3.08 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.54–2.26 (m, 3H), 2.18–1.88 (m, 3H), 1.86–1.62 (m, 9H), 1.60–1.14 (m, 12H), 1.03–0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例4(13)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(8-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)オクチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0958】

## 【化415】



## 【0959】

TLC : Rf 0.11 (酢酸エチル)；

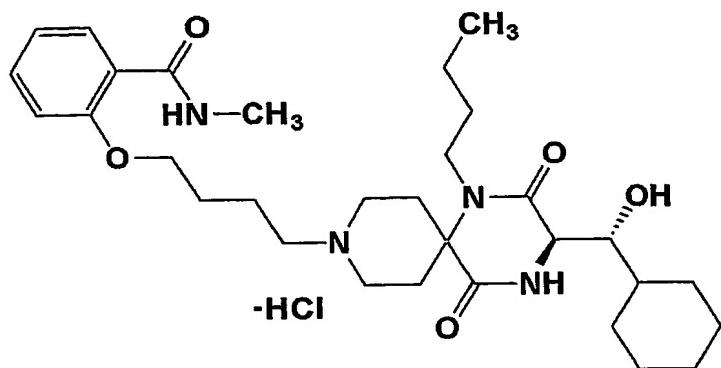
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.75 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.95 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.03 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.30-3.08 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18-1.90 (m, 4H), 1.86-1.62 (m, 10H), 1.58-1.12 (m, 12H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例4(14)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(2-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0960】

## 【化416】



## 【0961】

TLC : Rf 0.47 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

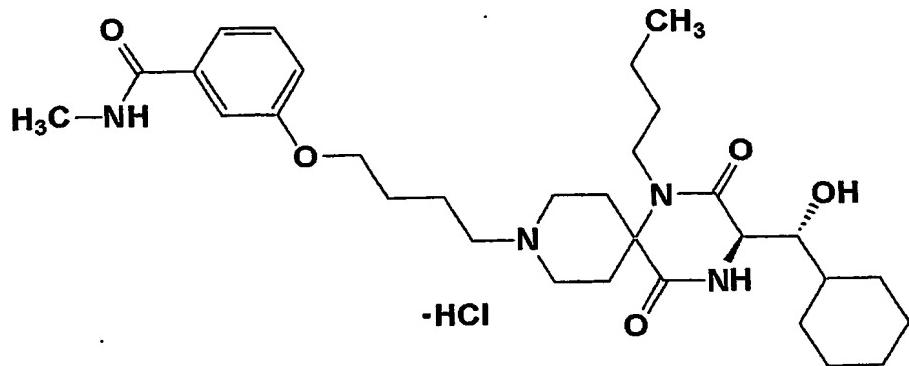
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.19 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.56-2.34 (m, 3H), 2.16-1.93 (m, 7H), 1.80-1.63 (m, 5H), 1.45-1.18 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 5H)。

実施例4(15)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(3-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0962】

## 【化417】



## 【0963】

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

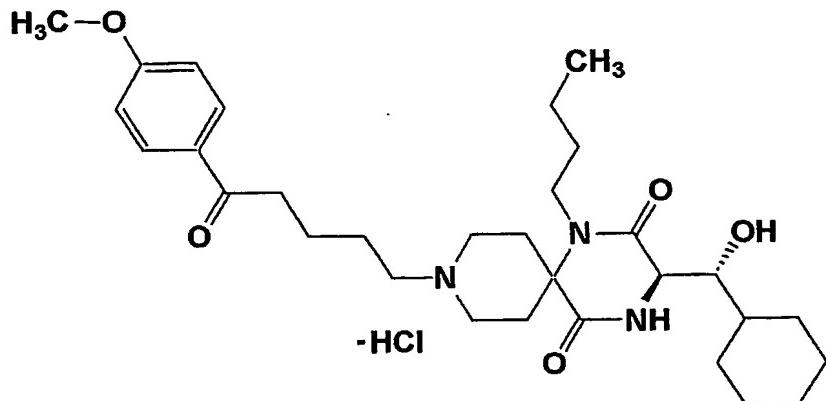
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.39-7.35 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 3.33-3.25 (m, 4H), 2.90(s, 3H), 2.52-2.30 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 7H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.45-1.18 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 5H)。

実施例4(16)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メトキシフェニルカルボニル)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0964】

## 【化418】



## 【0965】

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

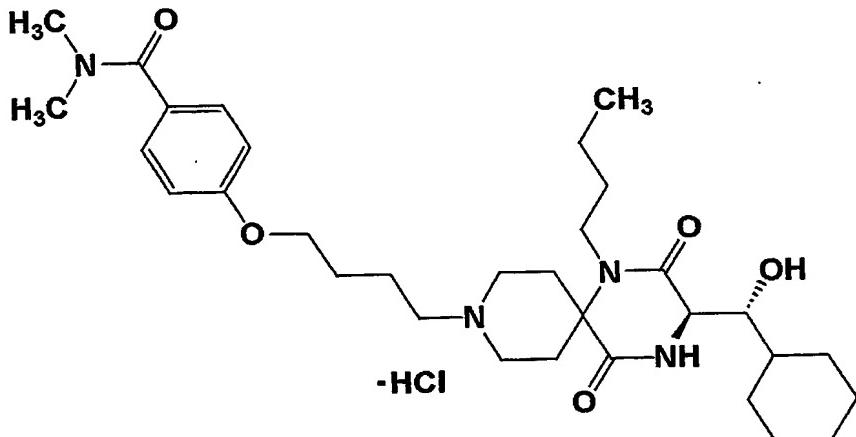
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 4H), 3.10 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.59-2.28 (m, 3H), 2.19-1.61 (m, 12H), 1.54-1.08 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例4(17)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-ジメチルアミノカルボニルフェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0966】

【化419】



【0967】

TLC : Rf 0.76 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

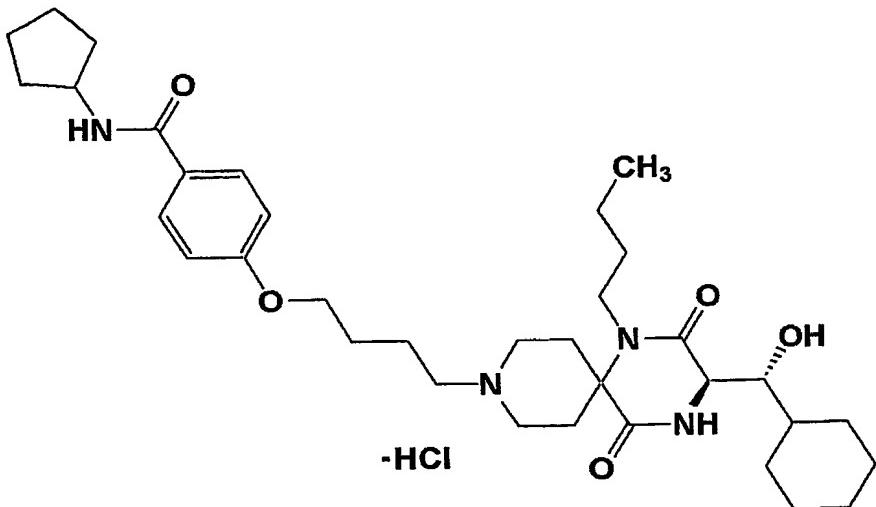
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10 (brt, J = 5.4 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.07 (m, 6H), 2.56 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.18-1.83 (m, 7H), 1.82-1.61 (m, 5H), 1.52-1.14 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例4(18)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-シクロペンチルアミノカルボニルフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0968】

## 【化420】



## 【0969】

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

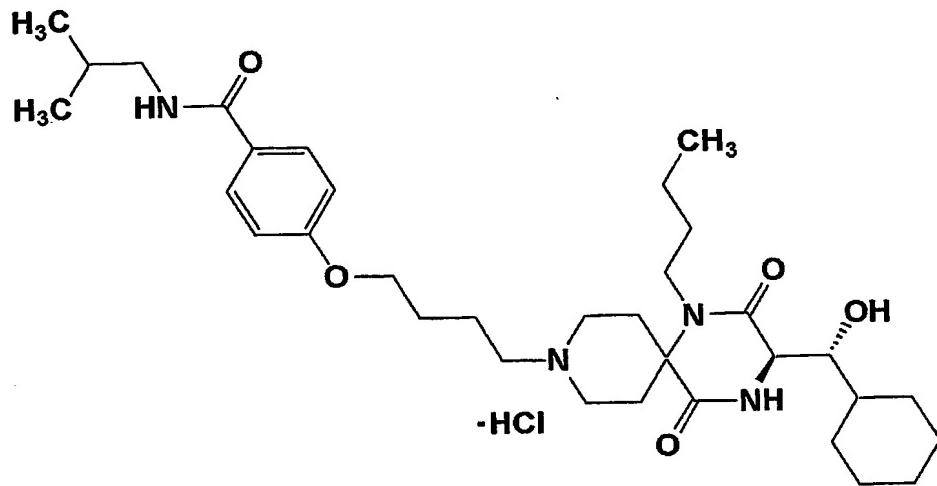
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 6.97 (brd,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.29 (quint,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.11 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.30-3.45 (m, 4H), 2.56-2.22 (m, 3H), 2.20-1.85 (m, 6H), 1.82-1.50 (m, 11H), 1.50-1.10 (m, 9H), 1.02-0.86 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例4(19)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-(2-メチルプロピルアミノカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0970】

## 【化421】



## 【0971】

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.78 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.99 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.11 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 4H), 3.32-3.16 (m, 3H), 3.17 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.20-1.83 (m, 8H), 1.83-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.86 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz 3H) 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz 6H)

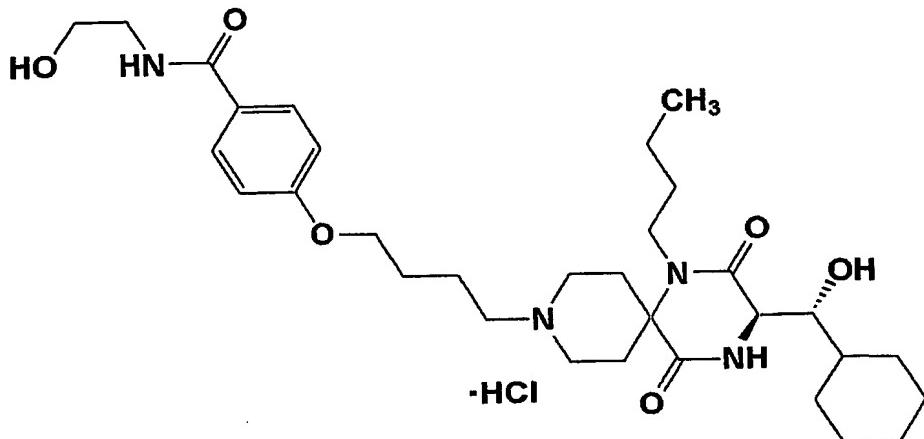
。

実施例4(20)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩

## 【0972】

【化422】



【0973】

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

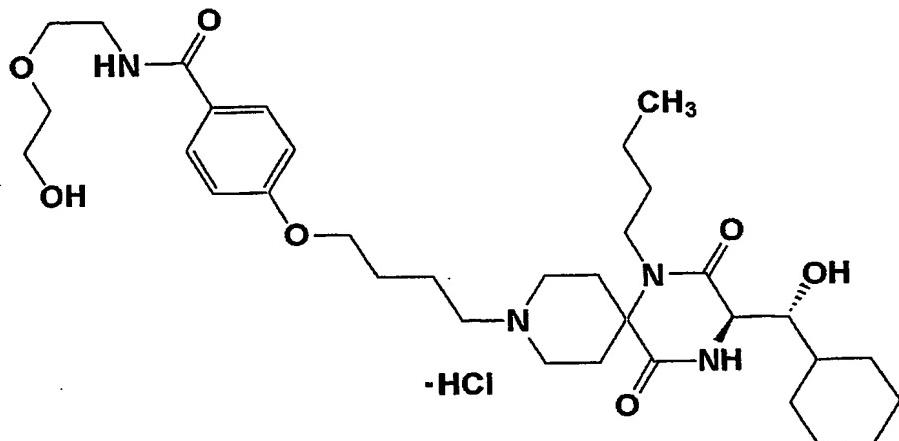
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.80 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.98 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.69 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.36-3.16 (m, 5H), 2.93 (m, 2H), 2.41-2.14 (m, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.81-1.60 (m, 7H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.84 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

#### 実施例4(21)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0974】

【化423】



[0975]

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

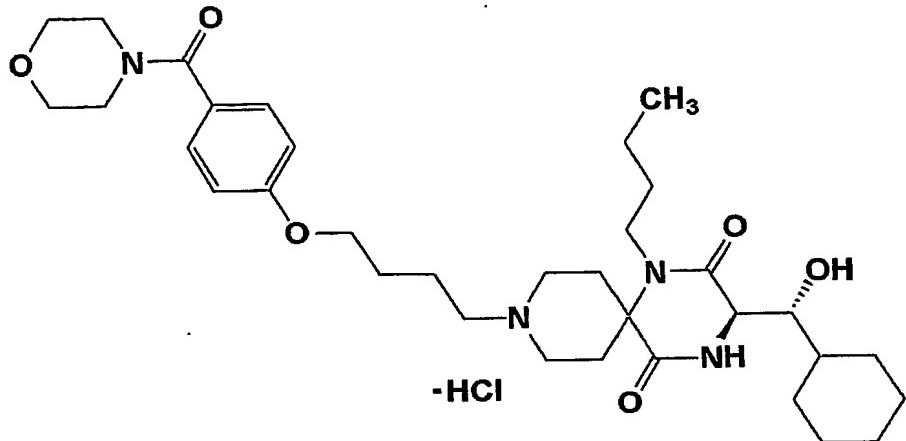
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.80 (brd,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (brd,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 4.11 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.73–3.46 (m, 12H), 3.38–3.16 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.16–1.84 (m, 6H), 1.82–1.60 (m, 6H), 1.50–1.08 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).

#### 実施例4 (22)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

[0976]

【化424】



[0977]

TLC : Rf 0.68 (クロロホルム：メタノール=5:1)；

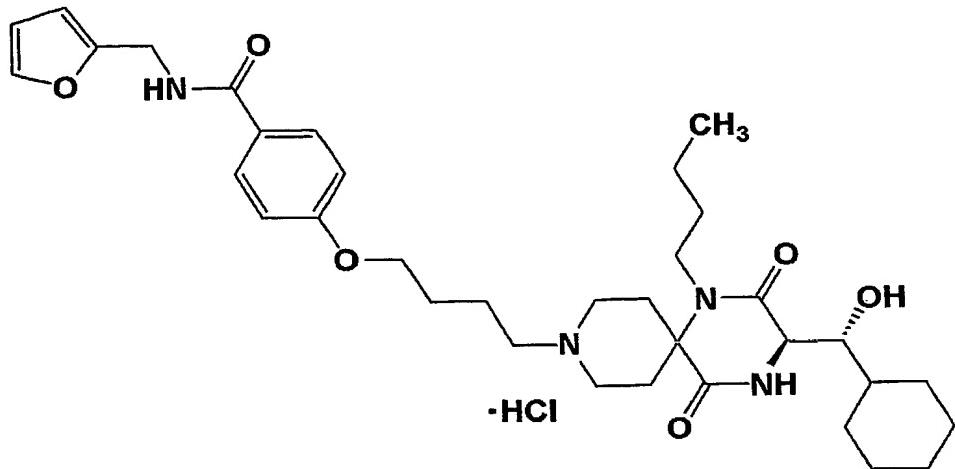
**NMR**(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.39 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (brd, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.82-3.44 (m, 11H), 3.40-3.12 (m, 5H), 2.62-2.20 (m, 3H), 2.20-1.83 (m, 7H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

#### 実施例 4 (2 3)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-(フラン-2-イルメチルアミノカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

[0978]

## 【化425】



## 【0979】

TLC : Rf 0.79 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

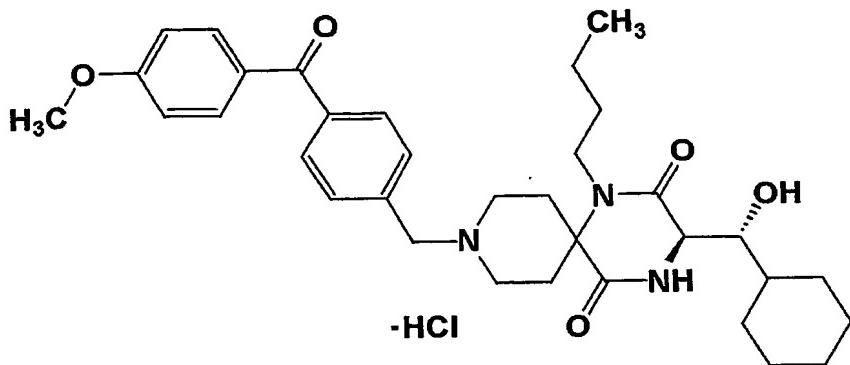
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.80 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.41 (dd,  $J = 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 6.99 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.34 (dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 3.3, 0.9$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.11 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 4H), 3.34-3.16 (m, 3H), 2.48-2.28 (m, 3H), 2.20-1.86 (m, 7H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.48-1.12 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例4(24)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メトキシフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0980】

## 【化426】



## 【0981】

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 30 : 1) ;

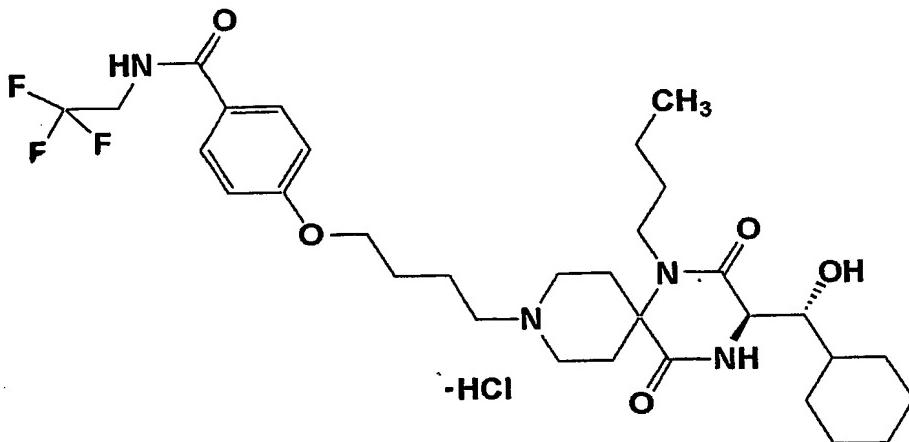
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85-7.77 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 3H) 3.30-3.14 (m, 2H), 2.59-2.28 (m, 3H), 2.19-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.55-1.09 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例4(25)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0982】

【化427】



【0983】

TLC : Rf 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

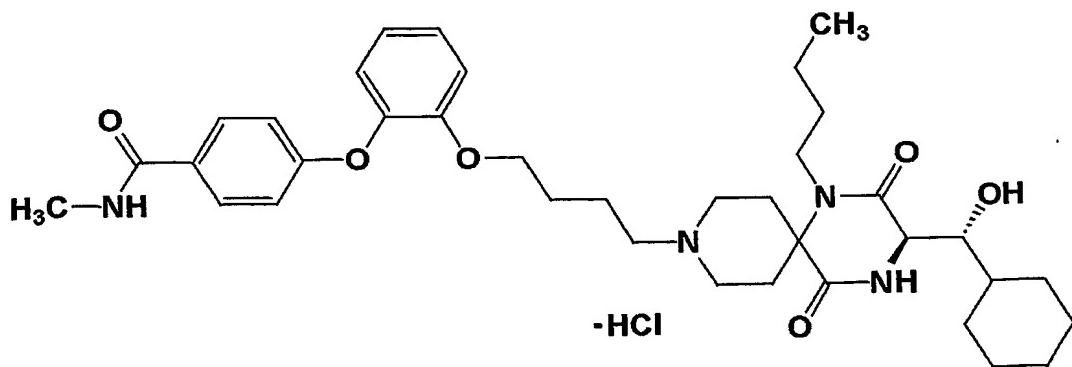
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.83 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.01 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.13 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.04 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.30-3.02 (m, 4H), 2.56-2.22 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 6H), 1.81-1.62 (m, 5H), 1.45-1.12 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例4 (26)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(2-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェノキシ)ブチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【0984】

## 【化428】



## 【0985】

TLC : Rf 0.39 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

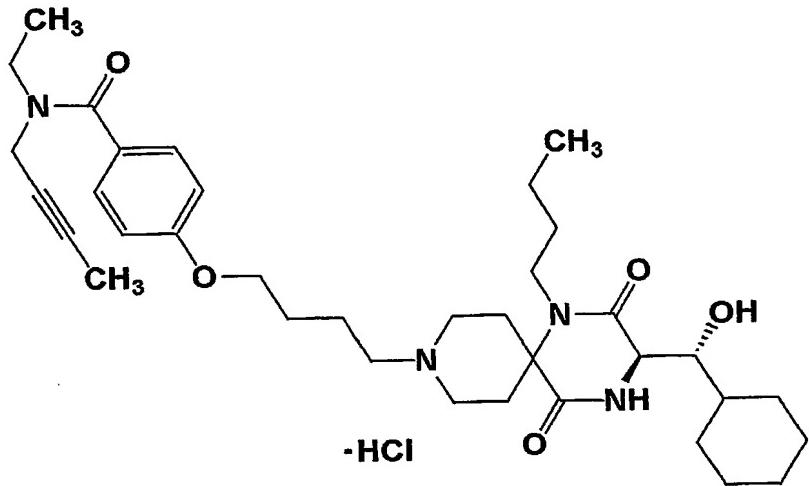
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.36-3.16 (m, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.47-0.95 (m, 26H)。

実施例4 (27)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-(N-エチル-N-(2-ブチニル)アミノカルボニル)フェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0986】

## 【化429】



## 【0987】

TLC : Rf 0.79 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

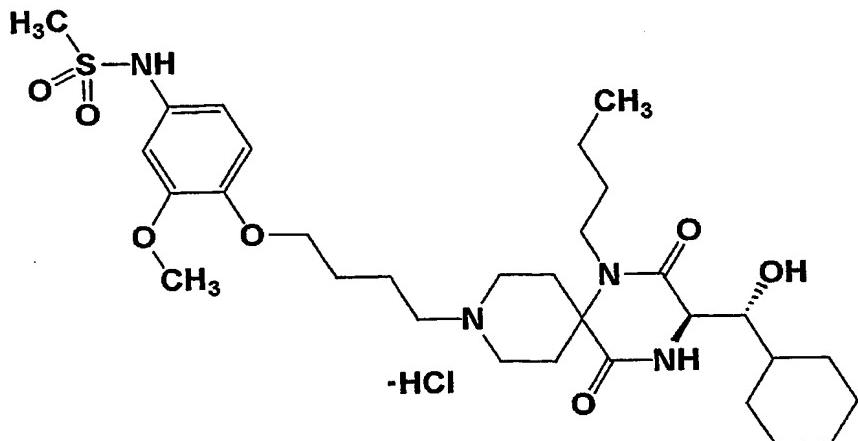
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.43 (m, 2H), 7.00 (brd,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 1$  .8 Hz, 1H), 4.20-3.90 (m, 3H), 4.11 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 3 .62-3.44 (m, 5H), 3.34-3.28 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.56-2 .20 (m, 3H), 2.19-1.82 (m, 7H), 1.83 (brs,  $J = 3$  Hz), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.50-1.12 (m, 10H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例4(28)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0988】

## 【化430】



## 【0989】

TLC : Rf 0.69 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

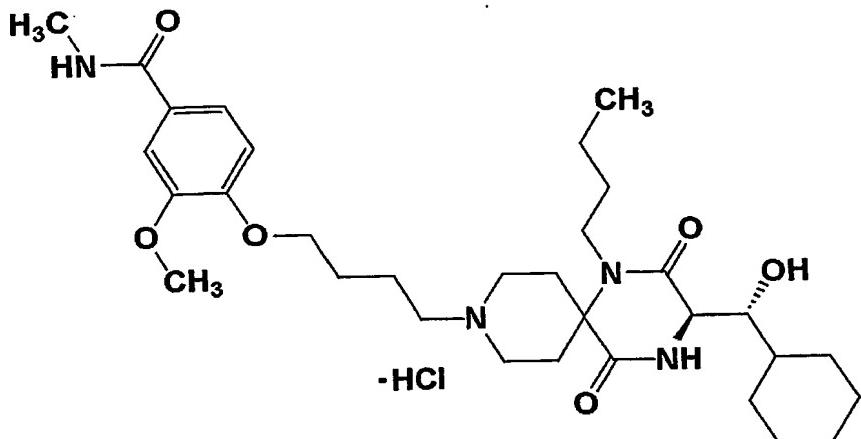
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.53-1.60 (m, 15H), 1.50-1.14 (m, 6H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例4(29)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【0990】

【化431】



【0991】

TLC : Rf 0.29 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

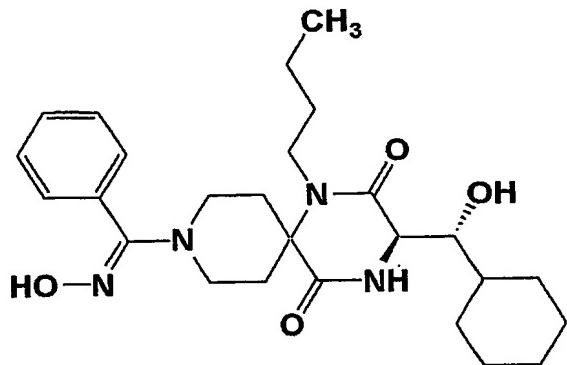
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.44 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.13 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.52-1.18 (m, 21H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例4(30)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1-フェニル-1-ヒドロキシイミノメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン

【0992】

【化432】



【0993】

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル) ;

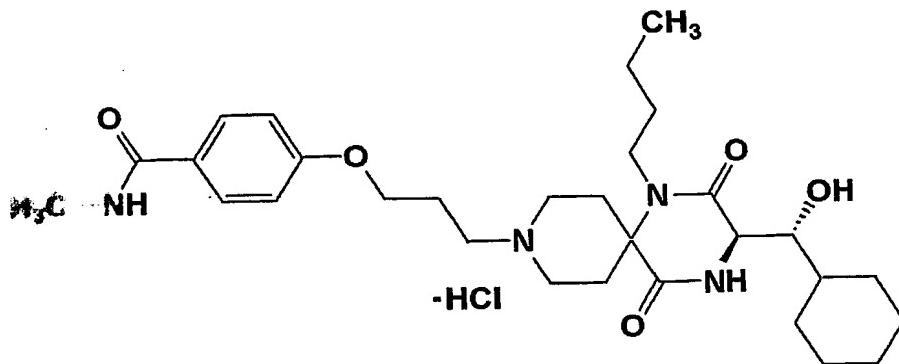
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48–7.40 (m, 5H), 7.20 (br.s, 1H), 6.47 (br.s, 1H), 4.13 (br.s, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.60–3.31 (m, 7H), 2.25–1.90 (m, 2H), 1.90–1.20 (m, 17H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例5

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシリメチル) - 9 - (3 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) プロピル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【0994】

## 【化433】



## 【0995】

参考例2で製造した化合物(100mg)と3-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)-プロピルメタンスルフォネート(89mg)のジメチルホルムアミド(2mL)溶液にトリエチルアミン(0.1mL)、ヨウ化ナトリウム(77mg)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=30:1~15:1)にて精製した後、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物(59mg)を得た。

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.24-3.90 (m, 3H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.82-3.02 (m, 8H), 2.89 (s, 3H), 2.62-1.60 (m, 13H), 1.56-0.80 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例5(1)～実施例5(25)

3-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)-プロピルメタンスルフォネートの代わりに相当するメシル酸エステルを用いて、および参考例2で製造した

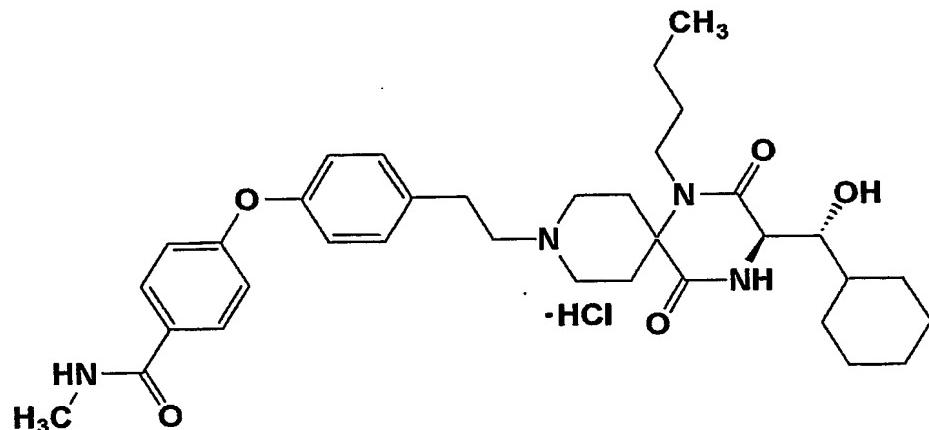
化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例5と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例5 (1)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニル)エチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0996】

【化434】



【0997】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.90-3.02 (m, 10H), 2.90 (s, 3H), 2.62-0.82 (m, 19H), 0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

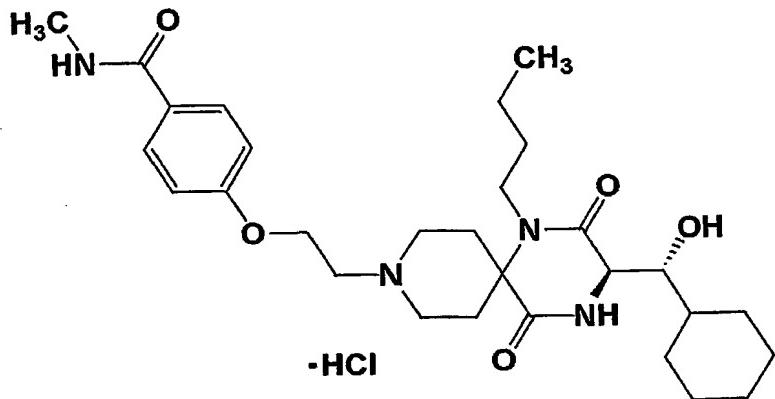
実施例5 (2)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-

1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)エチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【0998】

【化435】



【0999】

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

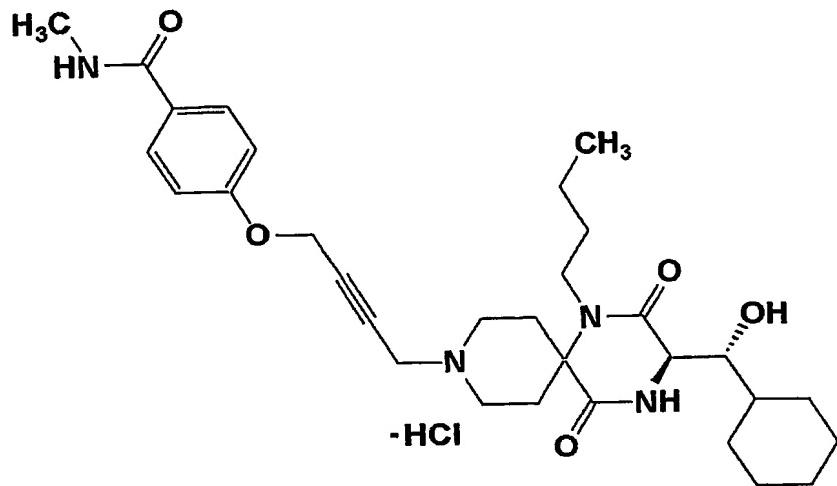
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.76-3.42 (m, 3H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.40-3.00 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60-1.60 (m, 11H), 1.56-0.80 (m, 8H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H) )。

### 実施例5(3)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)-2-ブチニル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1000】

## 【化436】



## 【1001】

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

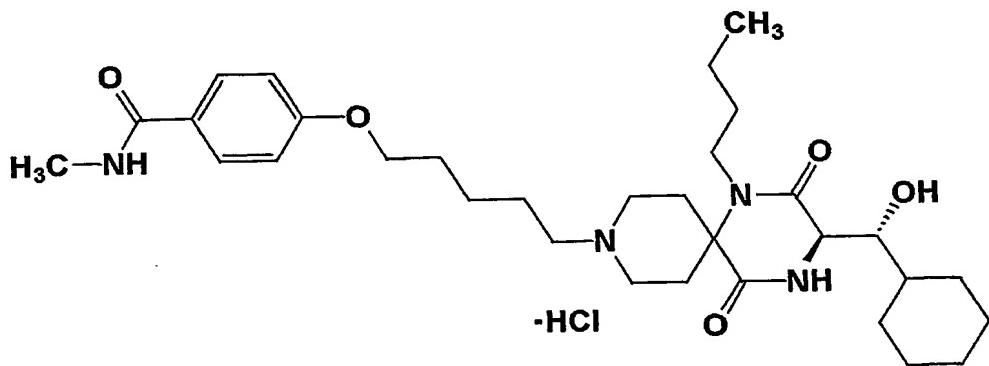
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.24–4.02 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.64–3.38 (m, 3H), 3.36–3.04 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.58–1.86 (m, 6H), 1.84–1.56 (m, 5H), 1.52–1.10 (m, 6H), 1.06–0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例5(4)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(5-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ペンチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1002】

## 【化437】



## 【1003】

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.88-3.40 (m, 4H), 3.32-3.06 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.58-2.22 (m, 3H), 2.20-1.52 (m, 14H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

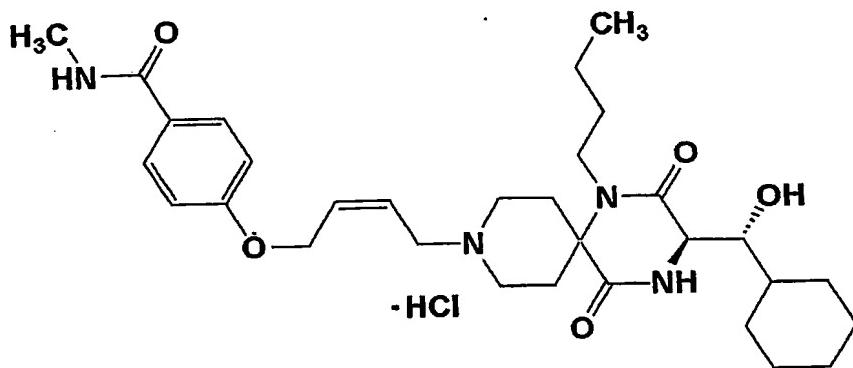
。

実施例5(5)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-((2Z)-4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)-2-ブテニル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1004】

## 【化438】



## 【1005】

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

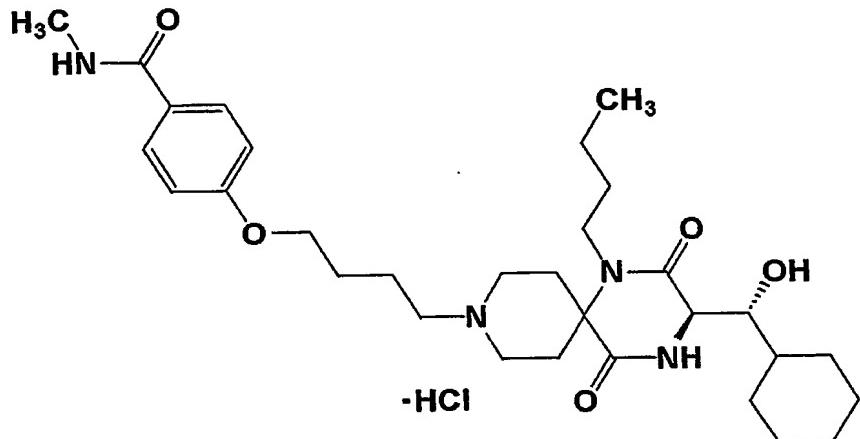
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.26 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.62-3.40 (m, 3H), 3.38-3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.22-1.84 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.56-1.08 (m, 6H), 1.06-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例5(6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1006】

## 【化439】



## 【1007】

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

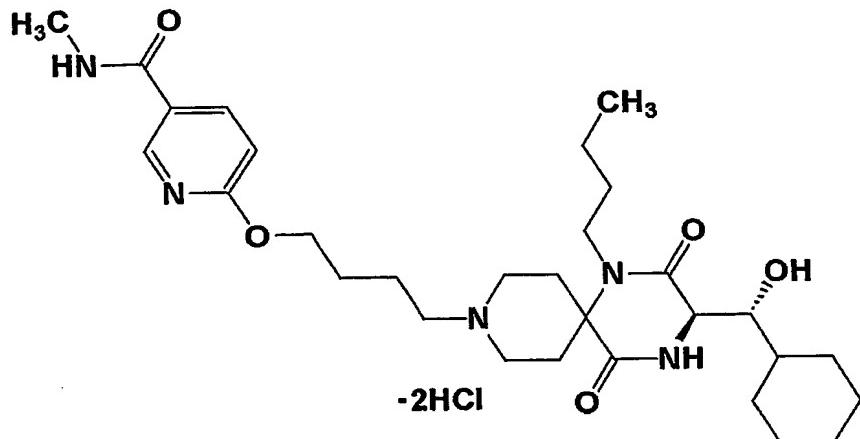
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.40-3.08 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.58-2.24 (m, 3H), 2.22-1.60 (m, 12H), 1.58-1.10 (m, 6H), 1.08-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例5(7)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(5-メチルアミノカルボニルピリジン-2-イルオキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【1008】

## 【化440】



## 【1009】

TLC : Rf 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

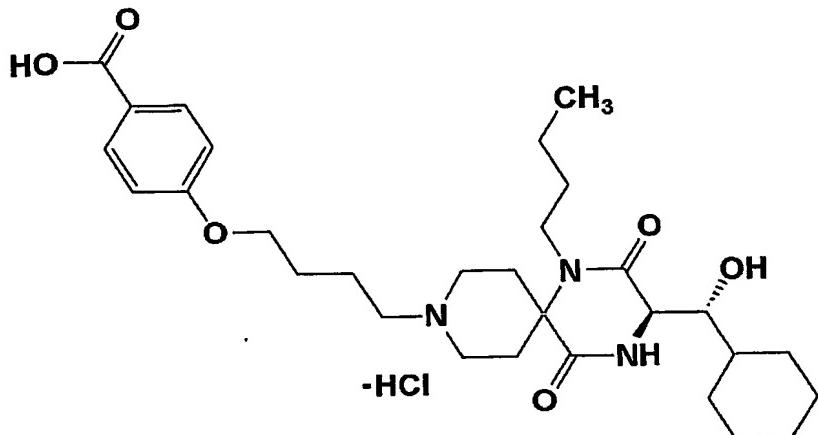
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.64 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.46 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.61-2.28 (m, 3H), 2.18-1.85 (m, 7H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例5(8)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1010】

【化441】



【1011】

TLC : Rf 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.35-3.20 (m, 4H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.20-1.60 (m, 12H), 1.55-1.05 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)

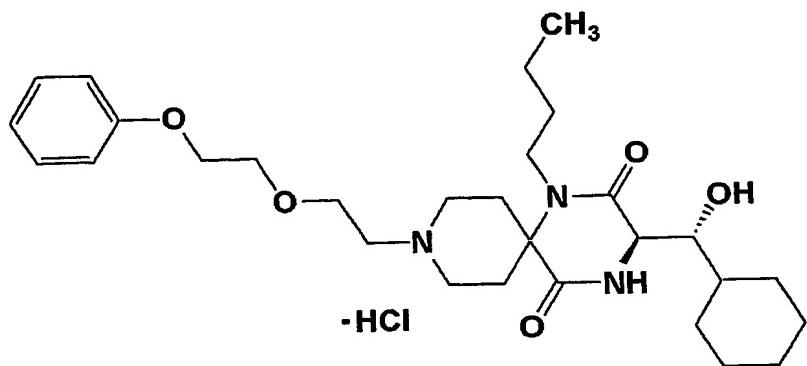
。

### 実施例5 (9)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(2-(2-フェノキシエチルオキシ)エチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1012】

## 【化442】



## 【1013】

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

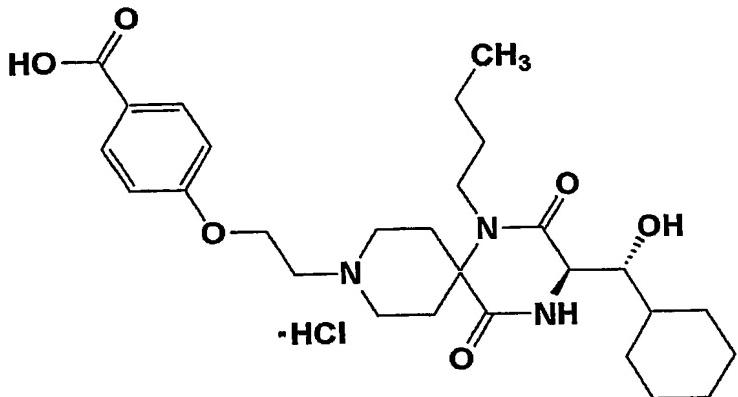
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.32-7.21 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 3H), 4.23-4.12 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.66-3.42 (m, 3H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.53-2.22 (m, 3H), 2.15-1.88 (m, 3H), 1.83-1.61 (m, 5H), 1.51-1.12 (m, 6H), 1.04-0.81 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例5(10)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-(4-カルボキシフェノキシ)エチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1014】

## 【化443】



## 【1015】

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

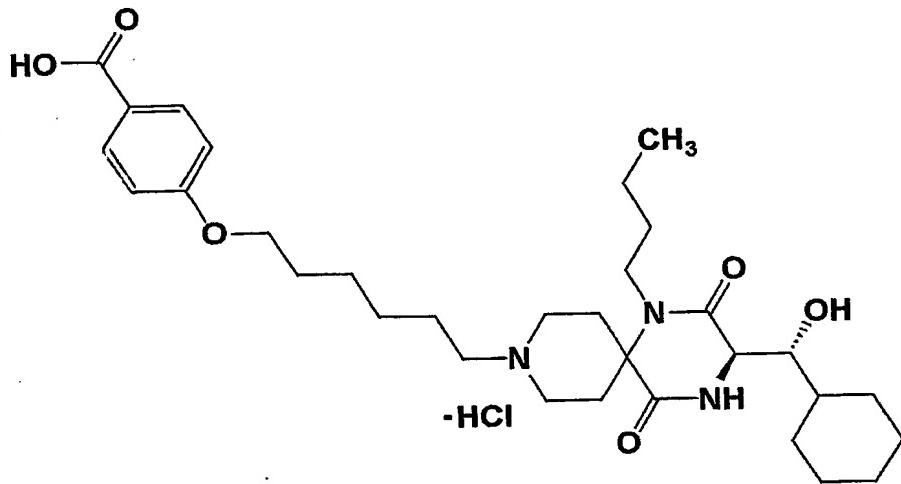
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.50 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 4.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 5H), 3.35-3.20 (m, 2H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例5(11)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(6-(4-カルボキシフェノキシ)ヘキシル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1016】

## 【化444】



## 【1017】

TLC : Rf 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

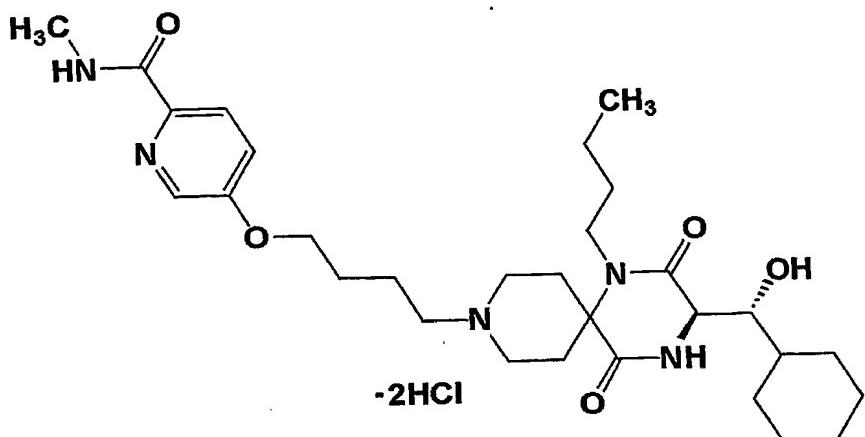
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.35-3.10 (m, 4H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.20-1.10 (m, 22H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例5(12)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(2-メチルアミノカルボニルピリジン-5-イルオキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【1018】

## 【化445】



## 【1019】

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

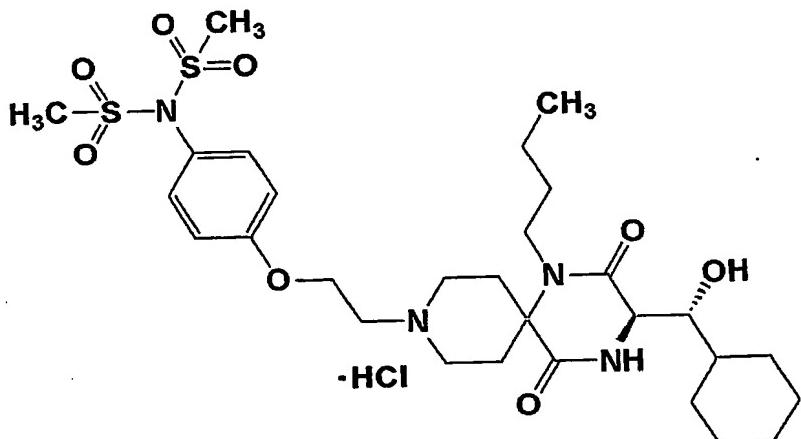
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.34-3.18 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.18-1.89 (m, 7H), 1.83-1.61 (m, 5H), 1.54-1.10 (m, 6H), 1.05-0.81 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例5(13)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-(4-(N,N-ビスマチルスルホニアミノ)フェノキシ)エチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1020】

## 【化446】



## 【1021】

TLC : Rf 0.54 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

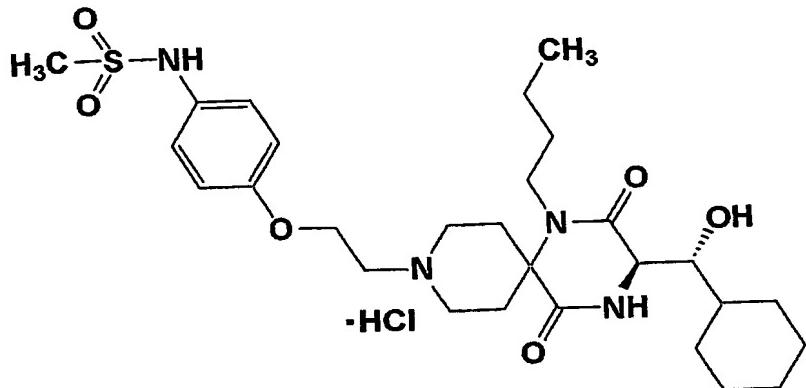
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.30-3.06 (m, 2H), 2.55-2.20 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 5H), 1.40-1.00 (m, 6H), 1.00-0.70 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例5(14)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(2-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)エチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1022】

## 【化447】



## 【1023】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

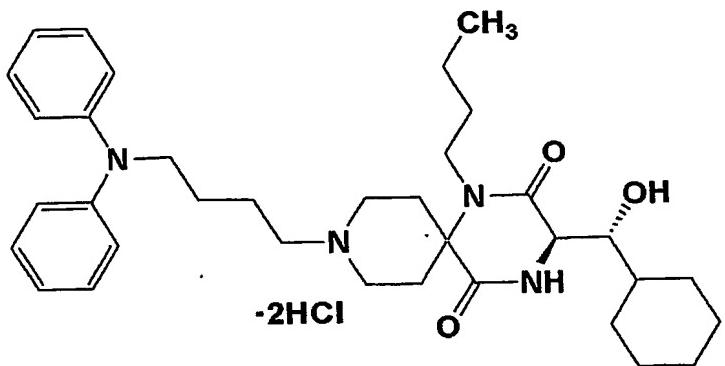
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 5H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.10-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例5(15)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-ジフェニルアミノブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【1024】

【化 4 4 8】



【1025】

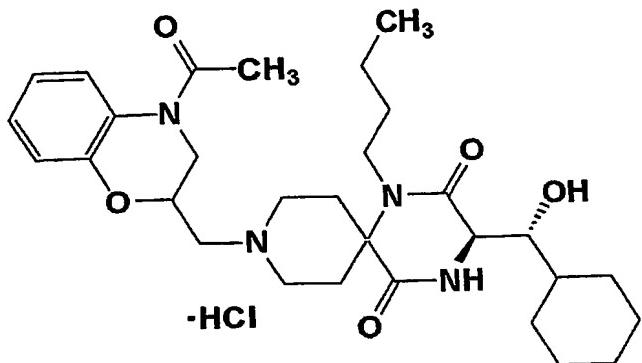
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.29-7.20 (m, 4H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.96-6.88 (m, 2H),  
 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.64  
 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.30-3.05 (m, 4H), 2.52-2.21 (m, 3H), 2.16-1  
 .60 (m, 12H), 1.58-1.08 (m, 6H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz,  
 3H)。

### 実施例5（16）

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

[ 1026 ]

## 【化449】



## 【1027】

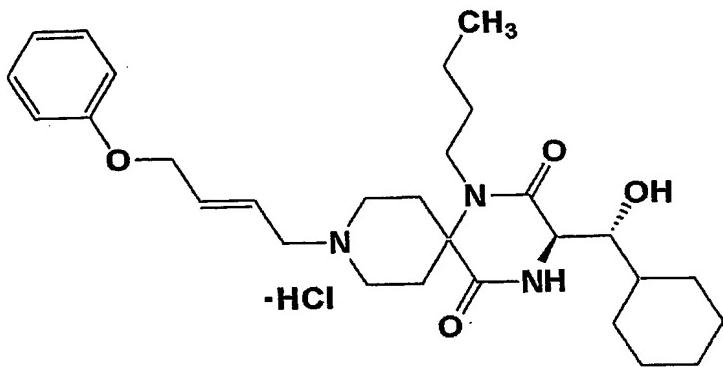
TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.40 (br s, 1H), 7.20-6.95 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.95-3.40 (m, 7H), 3.35-3.20 (m, 3H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例5(17)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-( (2E)-4-フェノキシ-2-ブテニル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

## 【1028】

## 【化450】



## 【1029】

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

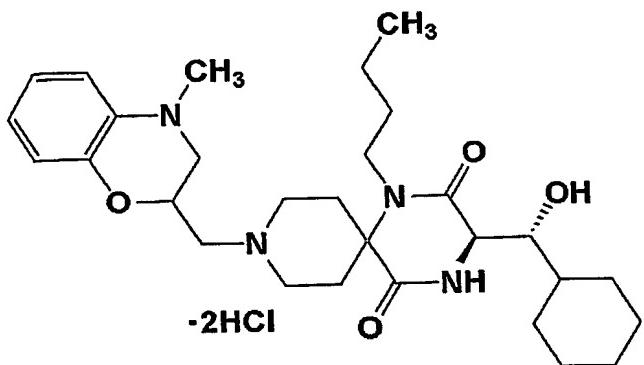
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.27 (dd,  $J = 8.5, 8.0$  Hz, 2H), 6.95–6.91 (m, 3H), 6.29 (dt,  $J = 15.5, 5.0$  Hz, 1H), 6.01 (dt,  $J = 15.5, 7.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.55–3.40 (m, 3H), 3.33–3.13 (m, 2H), 2.50–2.25 (m, 3H), 2.15–1.92 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 5H), 1.48–1.12 (m, 6H), 0.99–0.83 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例5(18)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【1030】

## 【化451】



## 【1031】

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

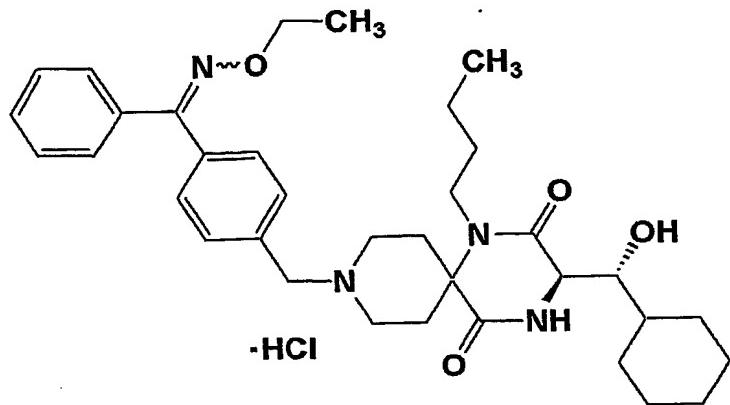
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.05-6.80 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.70-3.40 (m, 5H), 3.40-3.20 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.60-1.10 (m, 6H), 1.10-0.80 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例5 (19)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(1-フェニル-1-エトキシイミノメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1032】

## 【化452】



## 【1033】

TLC : Rf 0.71 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

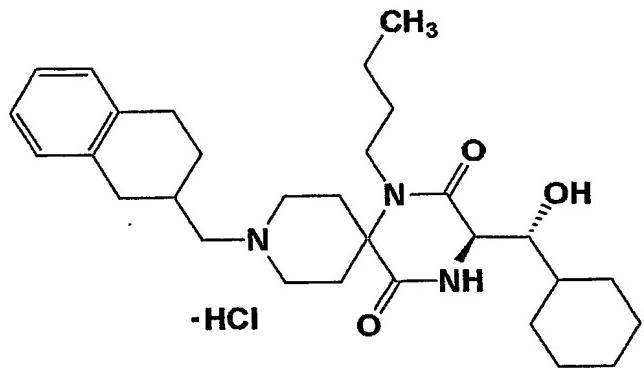
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 6H), 7.39-7.23 (m, 6H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25-4.13 (m, 6H), 4.12-3.91 (m, 2H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.61-3.40 (m, 6H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.57-2.22 (m, 6H), 2.20-1.88 (m, 6H), 1.84-1.62 (m, 10H), 1.55-1.10 (m, 12H), 1.26 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.05-0.80 (m, 4H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例5(20)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1034】

## 【化453】



## 【1035】

TLC : Rf 0.35 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

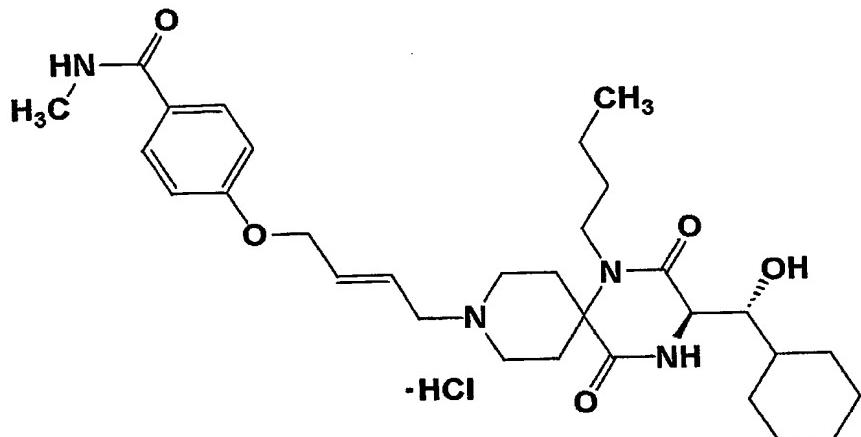
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.10–7.05 (m, 4H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.70–3.50 (m, 3H), 3.40–3.20 (m, 5H), 3.02 (m, 1H), 2.91–2.87 (m, 2H), 2.63–2.34 (m, 5H), 2.16–1.93 (m, 4H), 1.85–1.60 (m, 5H), 1.60–1.10 (m, 6H), 1.10–0.80 (m, 2H), 0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例5 (21)

(3R) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-((2E)-4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)-2-ブテニル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1036】

## 【化454】



## 【1037】

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

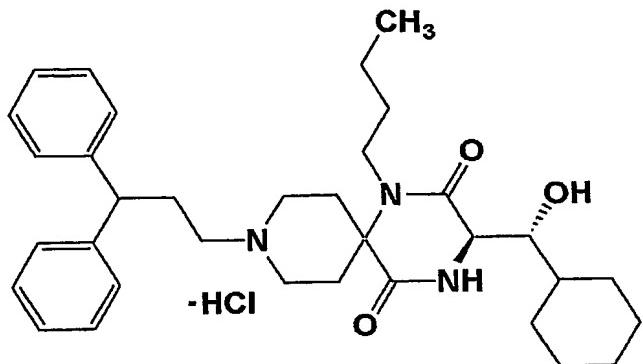
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.30 (dt, J = 15.5, 4.5 Hz, 1H), 6.01 (dt, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 3H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.89 (s, 3 Hz, 2H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.48-1.10 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例5(22)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(3,3-ジフェニルプロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1038】

## 【化455】



## 【1039】

TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

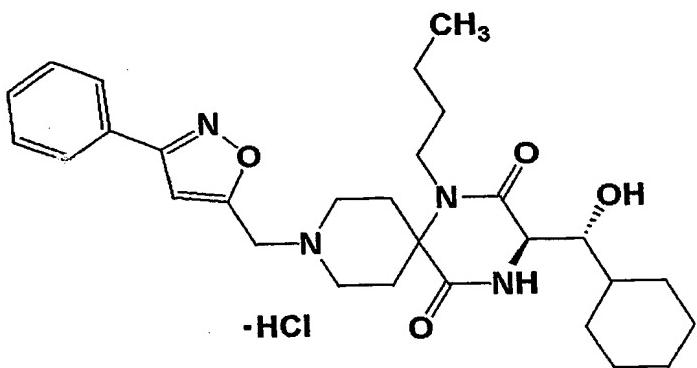
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.34-7.28 (m, 8H), 7.23-7.17 (m, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.04 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例5(23)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1040】

## 【化456】



## 【1041】

TLC : Rf 0.93 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

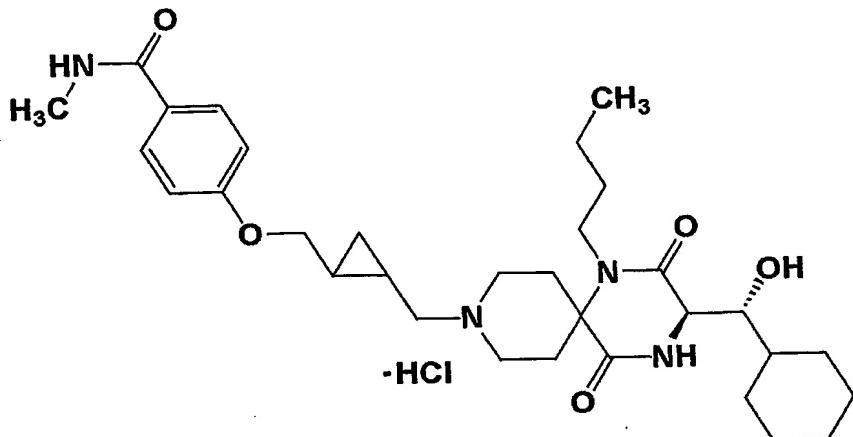
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.90-7.82 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 3H), 3.32-3.10 (m, 1H), 3.25 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.60-2.24 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.50-1.12 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例5(24)

(3R)-1-(2-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(trans-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)シクロプロピルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1042】

## 【化457】



## 【1043】

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 2 : 1) ;

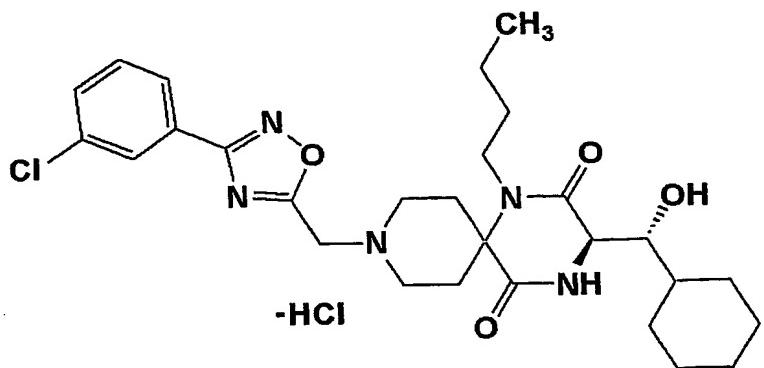
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85-3.47 (m, 5H), 3.33-3.22 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.55-2.32 (m, 3H), 2.19-1.93 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.52-1.12 (m, 8H), 1.00-0.79 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例5(25)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(3-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1044】

## 【化458】



## 【1045】

TLC : Rf 0.88 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

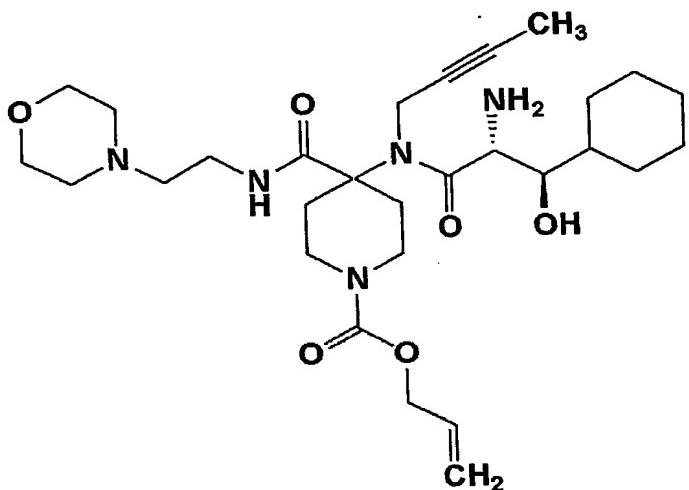
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.13 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.06 (dt,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.62 (dt,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.35-3.14 (m, 1H), 3.26 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.58-1.10 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

参考例3

1-(2-プロペニルオキシカルボニル)-4-(2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノカルボニル)-4-(N-(2-ブチニル)-N-((2R,3R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロパノイル)アミノ)ピペリジン

## 【1046】

【化459】



【1047】

1-(2-プロペニルオキシカルボニル)-4-オキソピペリジン (1.05 g) のメタノール溶液 (20mL) に、(2R, 3R)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシリ-3-ヒドロキシプロパン酸 (1.5 g)、2-ブチニルアミン塩酸塩 (606 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL) を加え、最後に2-(モルホリン-4-イル)エチルイソシアニド (0.8 mL) を加えた。反応混合物を50°Cで一晩加熱攪拌した。室温で、反応混合物を濃縮し、飽和重曹水を加えた。水層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタン (10mL) に溶解し、氷冷下で、トリフルオロ酢酸 (10mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を炭酸ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタンにて抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた残渣をさらに精製することなく、次の反応に用いた。

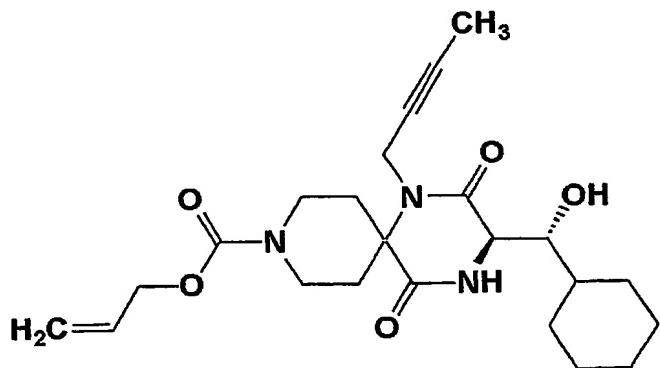
TLC Rf : 0.16 (クロロホルム：メタノール=9:1)

参考例4

(3R)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシー-1-シクロヘキシリメチル)-9-(2-プロペニルオキシカルボニル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン

## 【1048】

## 【化460】



## 【1049】

参考例3で製造した化合物の1.25M酢酸／酢酸エチル(20mL)溶液を、70℃で2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温にて飽和重曹水で中和した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=30:1)にて精製し、下記物性値を有する標題化合物(1.69g)を得た。

TLC R<sub>f</sub> : 0.57 (酢酸エチル：メタノール=10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.04-5.91 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 18.5, 3.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 4.61-4.58 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 18.0, 3.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 18.0, 3.0 Hz, 1H), 3.80-3.52 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 2.47-2.17 (m, 3H), 2.02-1.60 (m, 10H), 1.37-1.14 (m, 3H), 1.05-0.87 (m, 2H)。

参考例5

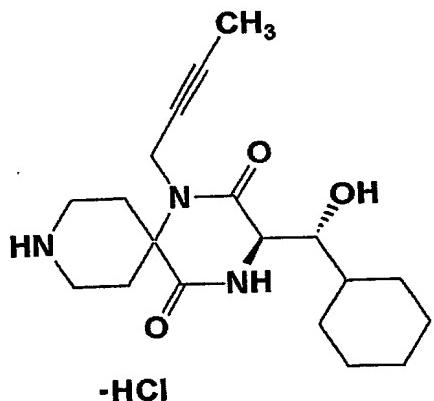
(3R)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒ

ドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5

] ウンデカン・塩酸塩

【1050】

【化461】



【1051】

参考例4で製造した化合物 (1.69g) のジクロロメタン (40mL) 溶液に酢酸 (1.4mL) 、テトラキストリフェニルfosfinパラジウム (453mg) 、トリブチルチルハイドライド (3.2mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌後、1N 塩酸を加え、ジクロロメタンで洗浄した。水層に2N水酸化ナトリウムを加え、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (834mg)を得た。

TLC : Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=5:1) ;

NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  4.36 (dd,  $J = 17.5, 3.0$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.28-1.92 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 7H), 1.38-1.15 (m, 3H), 1.02-0.84 (m, 2H)。

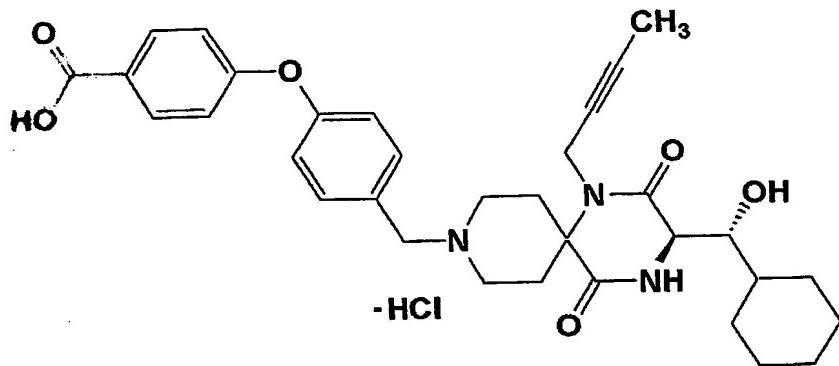
### 実施例6

(3R)-1-(2-ブチニル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒ

ドロキシー 1-シクロヘキシルメチル) -9-(4-(4-カルボキシフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

【1052】

【化462】



【1053】

参考例5で製造した化合物(100mg)と4-(4-ホルミルフェノキシ)-安息香酸(77 mg)のジメチルホルムアミド溶液にトリエチルアミン(0.04 mL)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(91 mg)を加えて一晩攪拌させた。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=9:1~5:1)によって精製した後、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物(80 mg)を得た。

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04 (dd,  $J = 6.9, 1.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.61 (brd,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.18 (brd,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.07 (dd,  $J = 6.9, 1.8 \text{ Hz}$ , 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.04-3.86 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.70 (brs, 3H), 1.40-1.12 (m, 3H), 1.03-0.80 (m, 2H)。

実施例6 (1) ~ 5 (3.1)

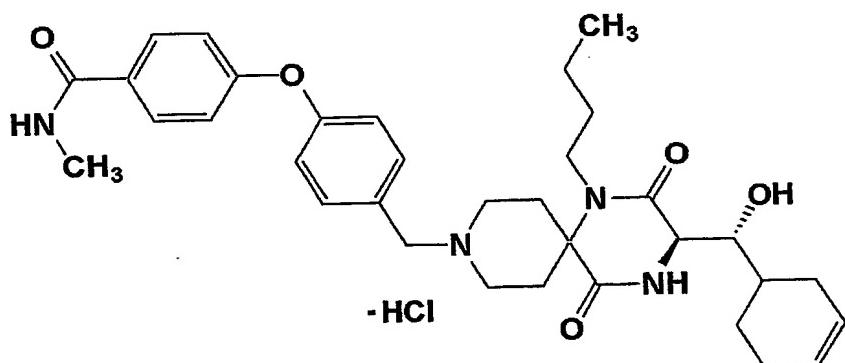
4-(4-ホルミルフェノキシ)-安息香酸の代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、および参考例5で製造した化合物の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例6と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例6 (1)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-(1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキセン-4-イル)メチル-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1054】

【化463】



【1055】

TLC : Rf 0.17 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 0.5H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 0.5H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.60-1.60 (m, 10H)

, 1.50-1.25 (m, 4H), 1.15 (m, 0.5H), 0.95 (m, 0.5H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

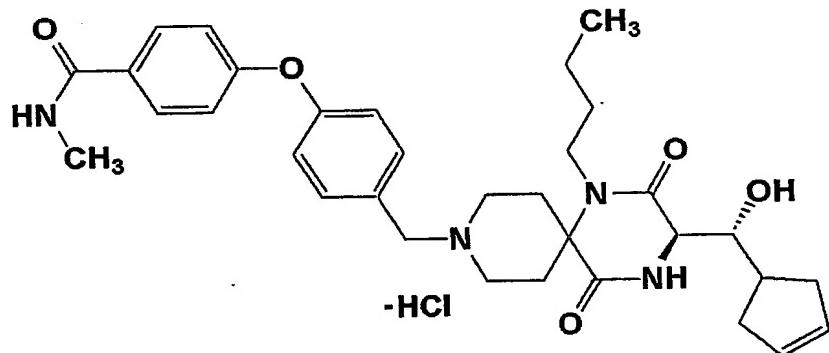
### 実施例6 (2)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキセン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]

] ウンデカン・塩酸塩

【1056】

【化464】



【1057】

TLC : Rf 0.76 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.71-5.67 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.80-3.45 (m, 5H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.76-2.02 (m, 9H), 1.71 (m, 1H), 1.50-1.31 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

### 実施例6 (3)

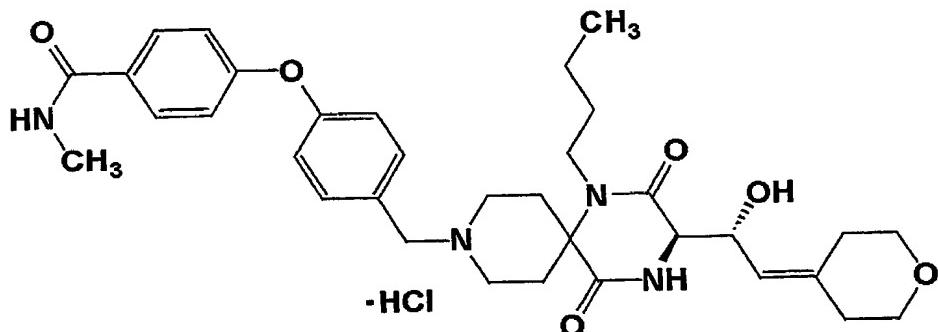
(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-

2-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)エチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ

[5.5] ウンデカン・塩酸塩

【1058】

【化465】



【1059】

TLC : Rf 0.66 (塩化メチレン:メタノール:水=8:2:0.1) ;

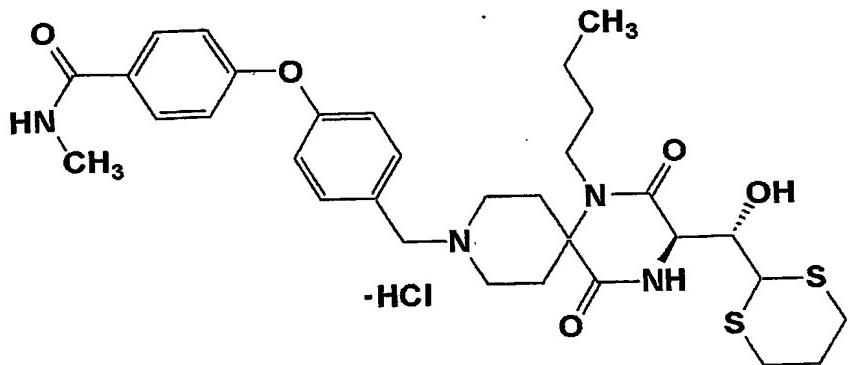
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.12-3.10 (m, 11H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.10 (m, 6H), 2.00 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.70-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例6(4)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(1,3-ジチアン-2-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

【1060】

## 【化466】



## 【1061】

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

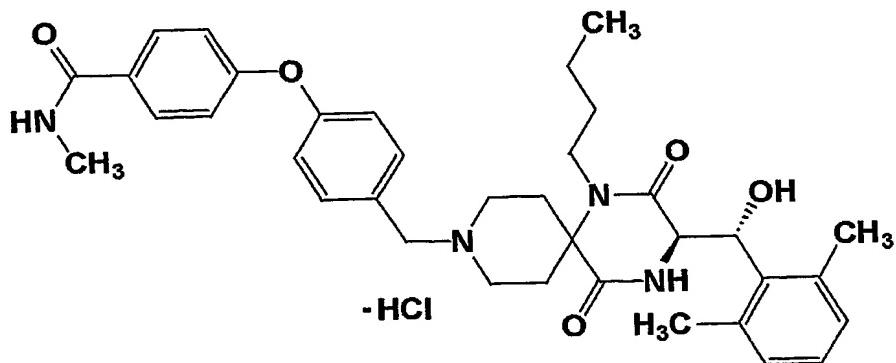
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.56–3.43 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.03–2.91 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.68–2.11 (m, 6H), 2.02–1.95 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.49–1.30 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例6(5)

(3R)–1–ブチル–2, 5–ジオキソ–3–((1R)–1–ヒドロキシ–1–(2, 6–ジメチルフェニル)メチル)–9–(4–(4–メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)–1, 4, 9–トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1062】

## 【化467】



## 【1063】

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

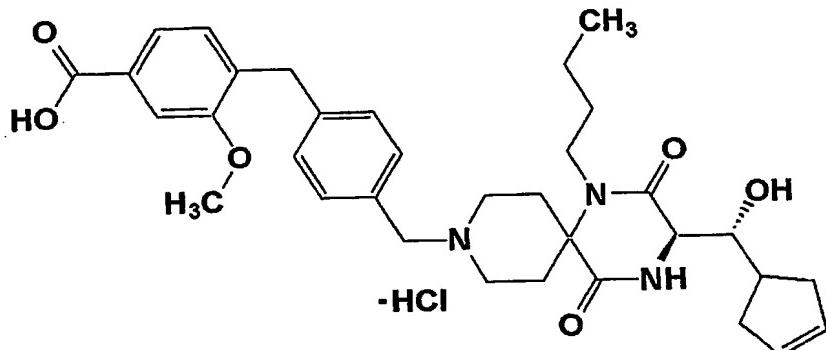
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 - 6.94 (m, 7H), 5.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.60-3.05 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.45-1.25 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例6(6)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘンテノン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メトキシフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1064】

## 【化468】



## 【1065】

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

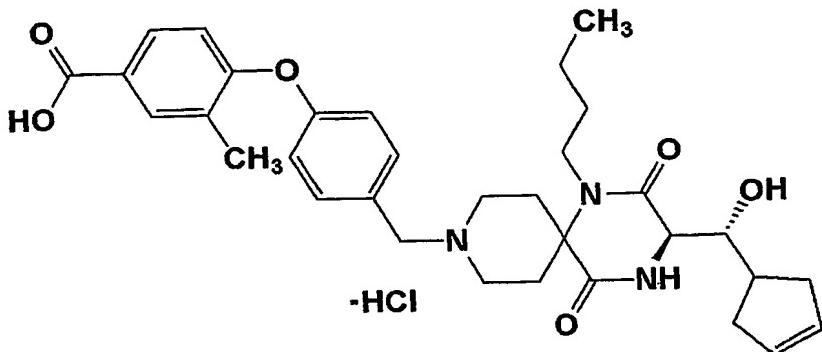
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 4H), 3.19 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.58-2.02 (m, 8H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.27 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例6(7)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1066】

## 【化469】



## 【1067】

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

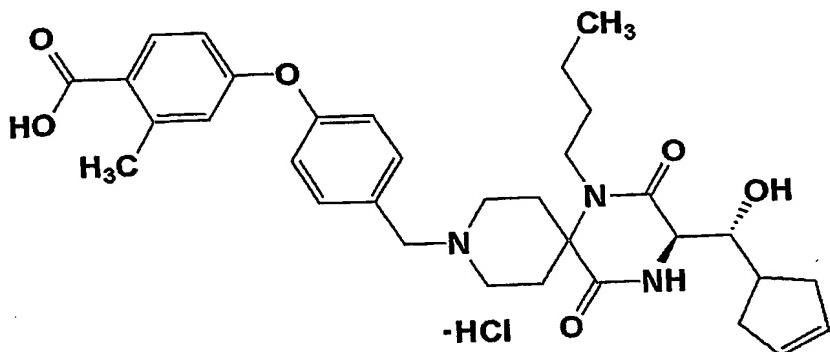
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.59-2.00 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.77-1.29 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例6 (8)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-メチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1068】

## 【化470】



## 【1069】

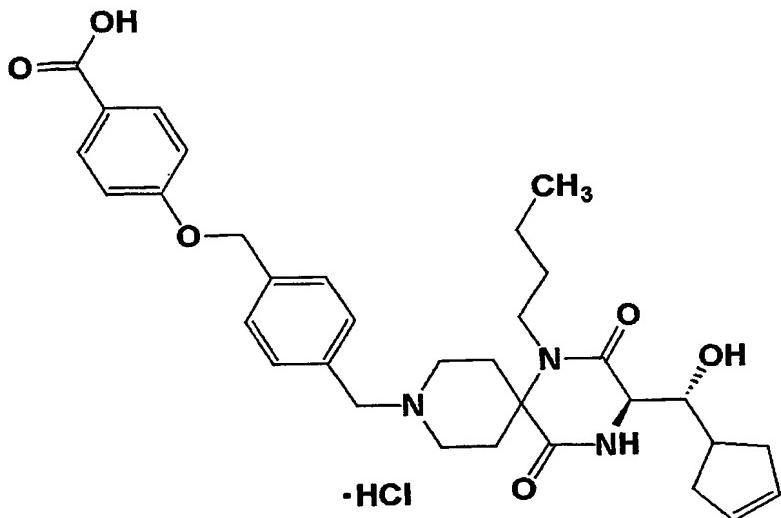
TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 20 : 1 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16  
 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 2.5 H  
 z, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1  
 H), 3.77 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.59-2.  
 00 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 1.77-1.28 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例6(9)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-  
 1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェ  
 ノキシメチル)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウン  
 デカン・塩酸塩

## 【1070】

【化471】



【1071】

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

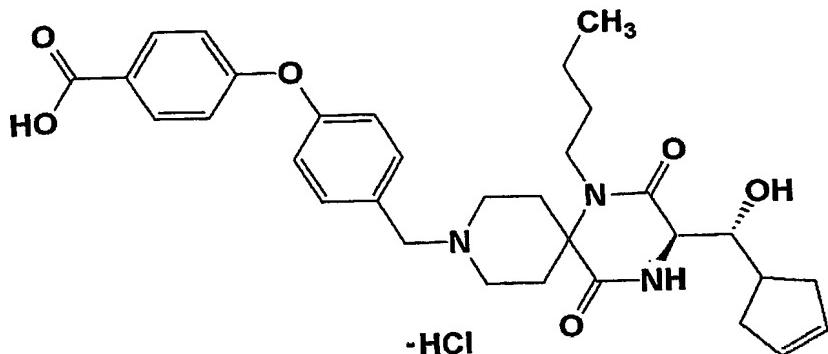
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.96 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.59-2.03 (m, 8H), 1.74-1.29 (m, 4H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

#### 実施例6(10)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテノイルメチル)-9-(4-(4カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1072】

## 【化472】



## 【1073】

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

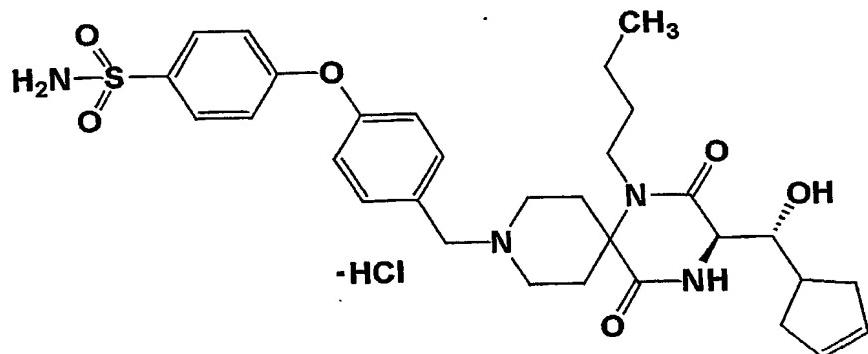
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.76-1.28 (m, 13H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例6(11)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-アミノスルホニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1074】

## 【化473】



## 【1075】

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

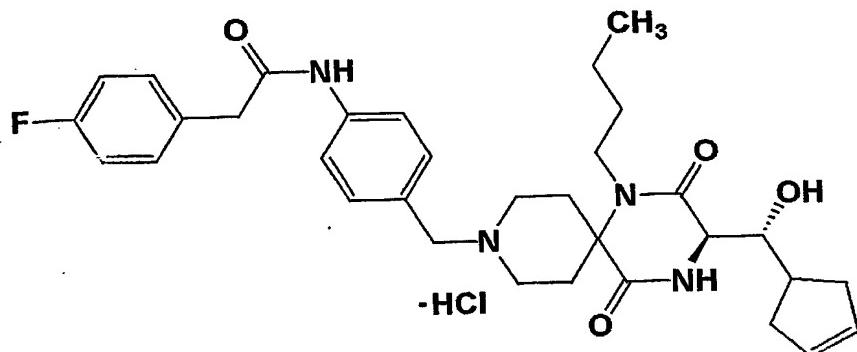
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.76-1.28 (m, 13H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例6(12)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキサン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-フルオロフェニルメチルカルボニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1076】

## 【化474】



## 【1077】

TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

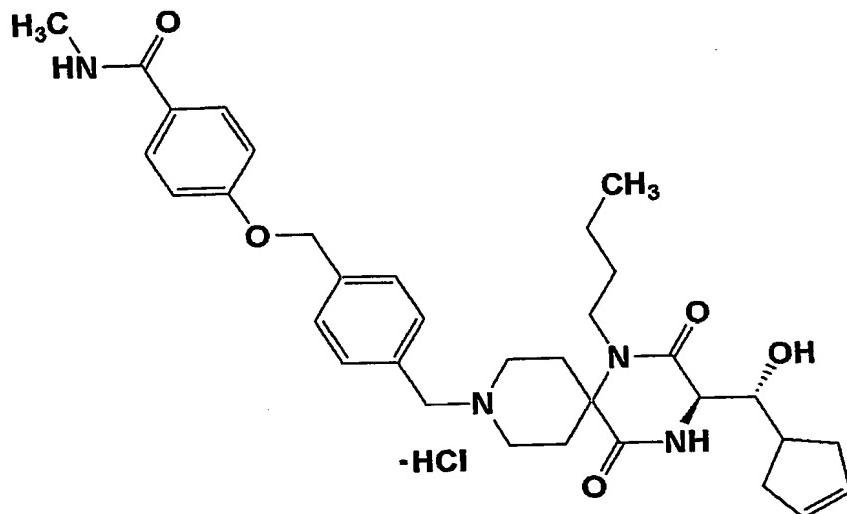
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J = 8.7, 5.1$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.75-1.28 (m, 13H), 0.94 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例6 (13)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1078】

## 【化475】



## 【1079】

TLC : Rf 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

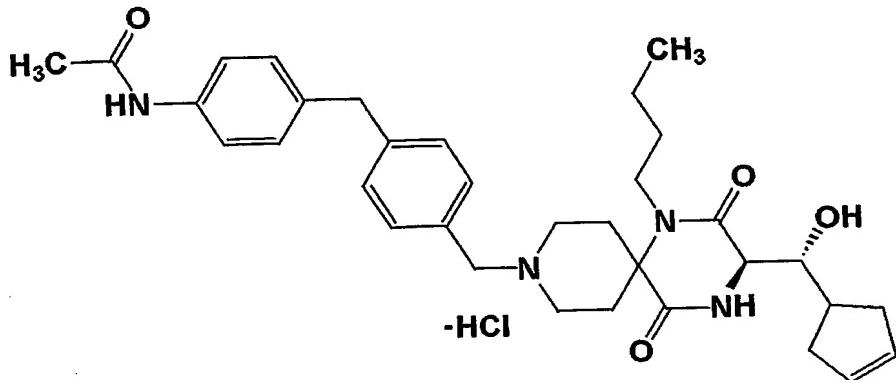
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.59 (s, 4H), 7.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.70-5.62 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 3H), 3.53 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.60-1.95 (m, 8H), 1.67 (m, 1H), 1.52-1.24 (m, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例6(14)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘンテノ-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1080】

## 【化476】



## 【1081】

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

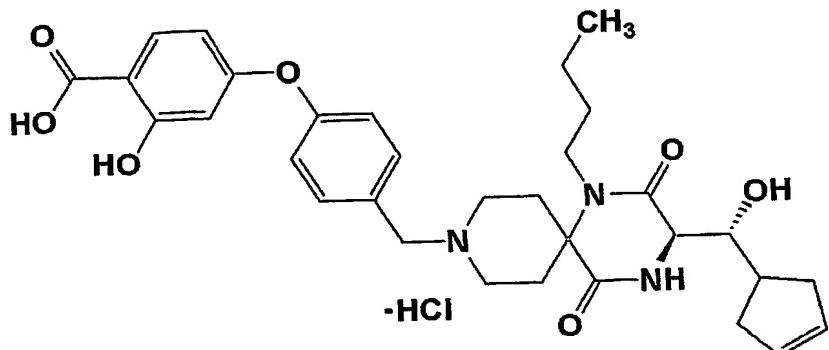
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.71-5.61 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86-3.35 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.52-1.25 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例6 (15)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキサン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1082】

## 【化477】



## 【1083】

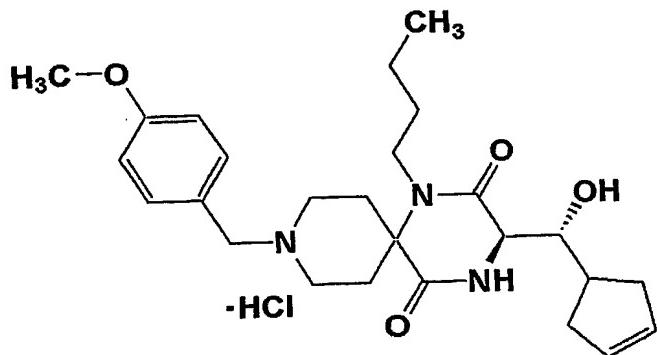
TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.78 (m, 1H), 7.47 (brd,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.44-6.38 (m, 2H), 5.66 (brs, 2H), 4.25 (brs, 2H), 4.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.82-3.39 (m, 5H), 3.18 (m, 1H), 2.82-2.38 (m, 6H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.50-1.14 (m, 3H), 1.08-0.78 (m, 3H)。

実施例6(16)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-メトキシフェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1084】

## 【化478】



## 【1085】

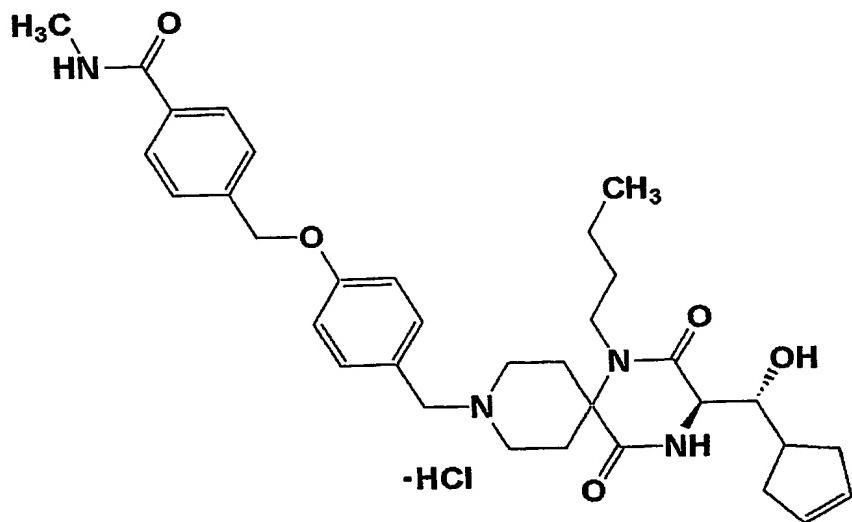
TLC : Rf 0.43 (クロロホルム：メタノール=10:1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 8H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例6(17)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテノ-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチルオキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1086】

## 【化479】



## 【1087】

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

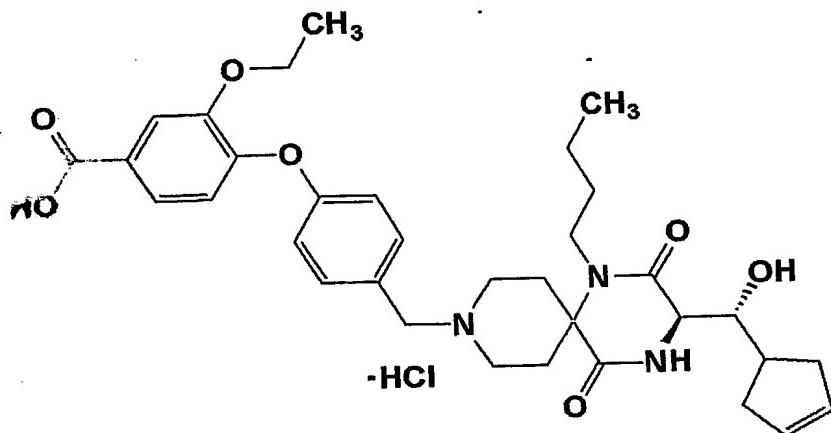
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 5H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 0.94 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

実施例6(18)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキセン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2-エトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1088】

【化480】



【1089】

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

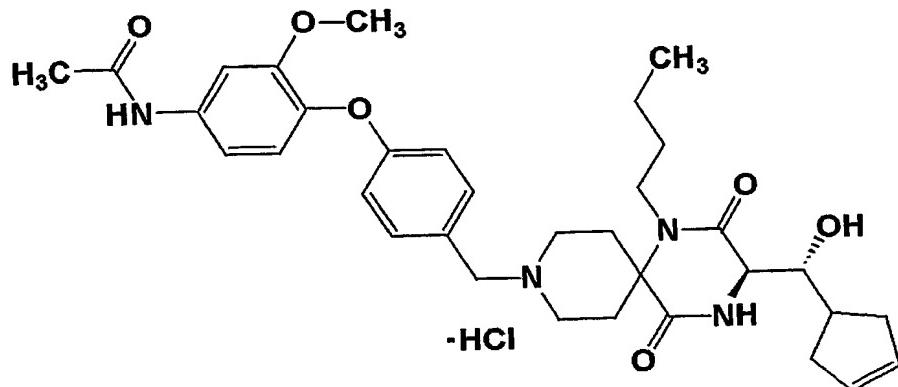
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.70 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.08.7 Hz, 2H), 4.08 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.0 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.60-1.30 (m, 3H), 1.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例6(19)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘンテノ-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1090】

## 【化481】



## 【1091】

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

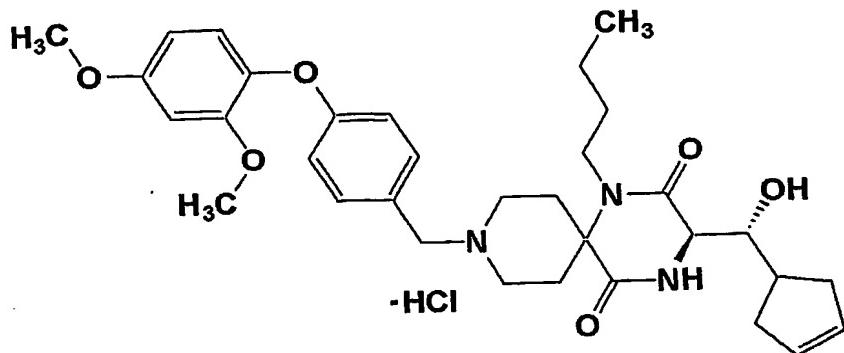
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 9.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.60–3.40 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.60–2.00 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.50–1.30 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

実施例6(20)

(3R) - 1 - ブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (シクロペンテン - 4 - イル) メチル) - 9 - (4 - (2 , 4 - ジメトキシフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【1092】

## 【化482】



## 【1093】

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

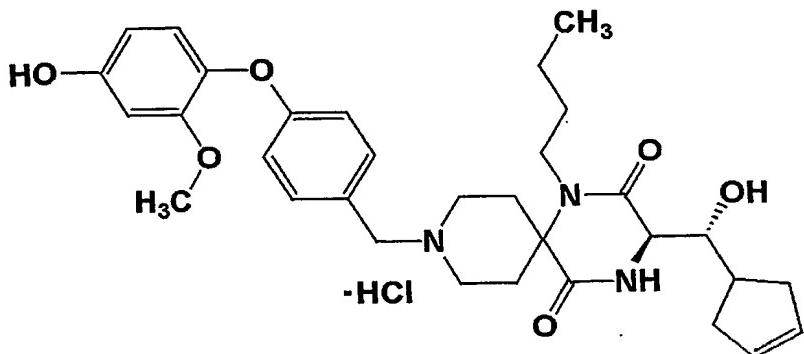
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 1H), 5.71–5.61 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.98 (z, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.53–3.35 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60–1.98 (m, 8H), 1.68 (m, 1H), 1.52–1.26 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例6 (21)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1094】

## 【化483】



## 【1095】

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル：メタノール=10:1)；

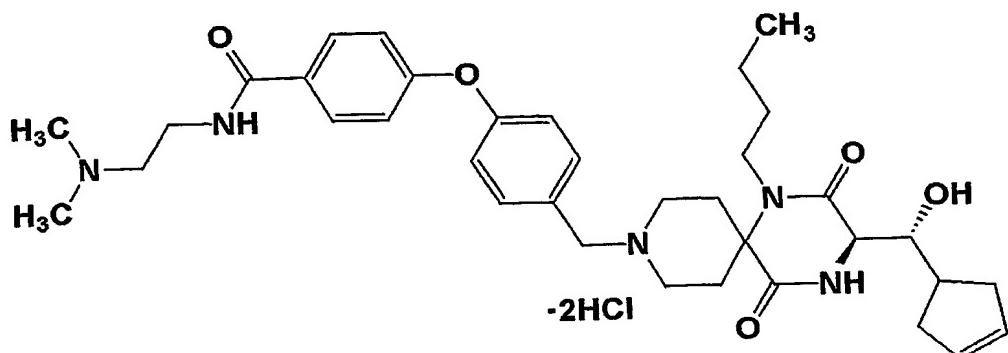
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (dd,  $J = 9.9, 1.8$  Hz, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60-1.98 (m, 8H), 1.68 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例6(22)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘンテノ-4-イル)メチル)-9-(4-(4-(2-ジメチルアミノエチルアミノカルボニル)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【1096】

## 【化484】



## 【1097】

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;

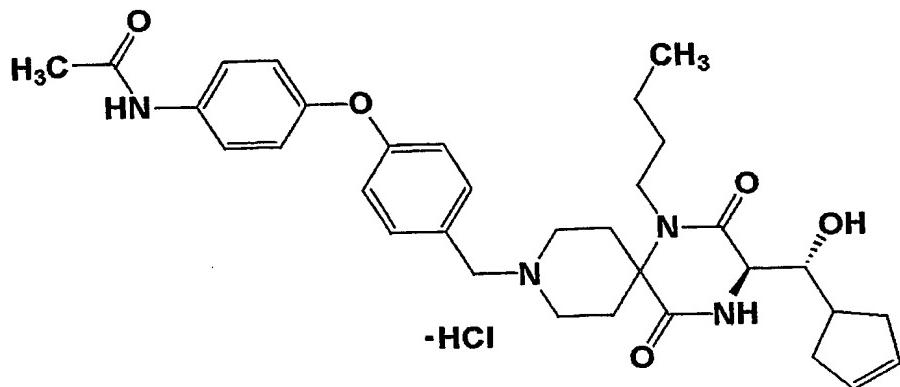
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.38 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.72 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 8H), 1.78-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例6(23)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘンテノ-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルカルボニルアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1098】

## 【化485】



## 【1099】

TLC : Rf 0.70 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

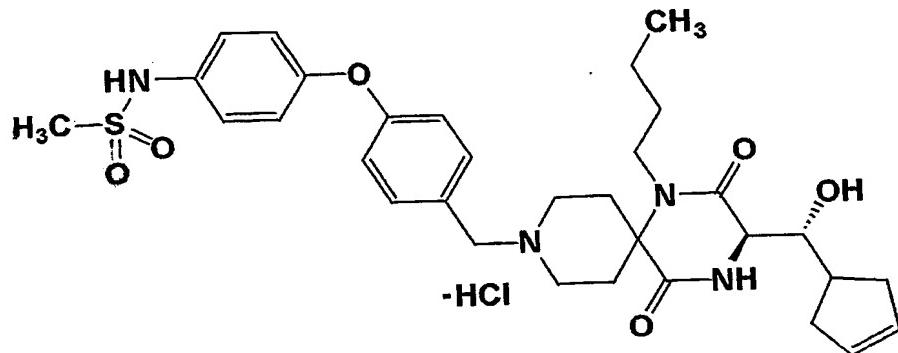
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60-7.50 (m, 4H), 7.06-6.97 (m, 4H), 5.66 (brs, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.58-3.38 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60-1.92 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例6(24)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルスルホニアミノフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1100】

## 【化486】



## 【1101】

TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

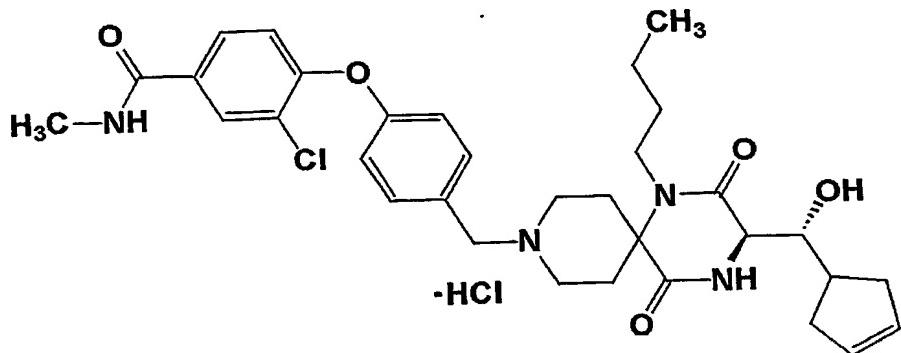
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.07 (dd,  $J = 8.9, 5.1$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.96-3.20 (m, 7H), 2.96 (s, 3H), 2.73-1.28 (m, 13H), 0.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例6(25)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1102】

## 【化487】



## 【1103】

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

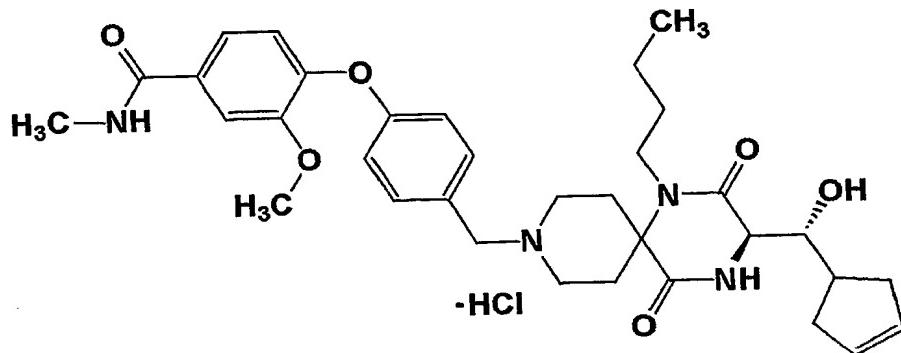
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.71-5.61 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.00 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.53 (dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.60-1.98 (m, 8H), 1.68 (m, 1H), 1.52-1.27 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例6 (26)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキセン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1104】

## 【化488】



## 【1105】

TLC : Rf 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

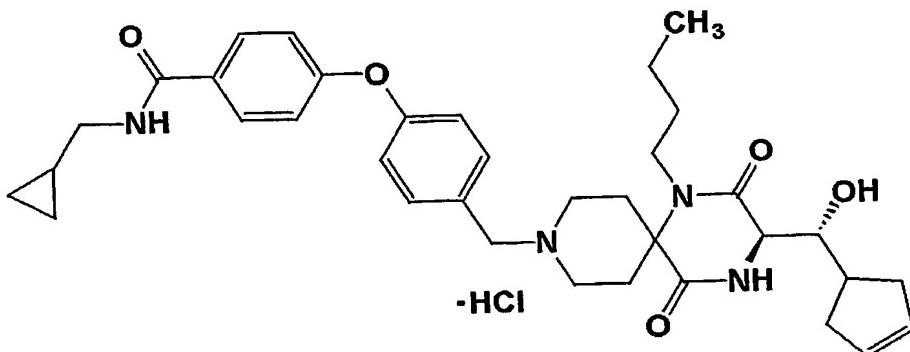
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.70–5.62 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.60–3.32 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.60–1.97 (m, 8H), 1.68 (m, 1H), 1.52–1.23 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例6 (27)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1106】

## 【化489】



## 【1107】

TLC : Rf 0.68 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

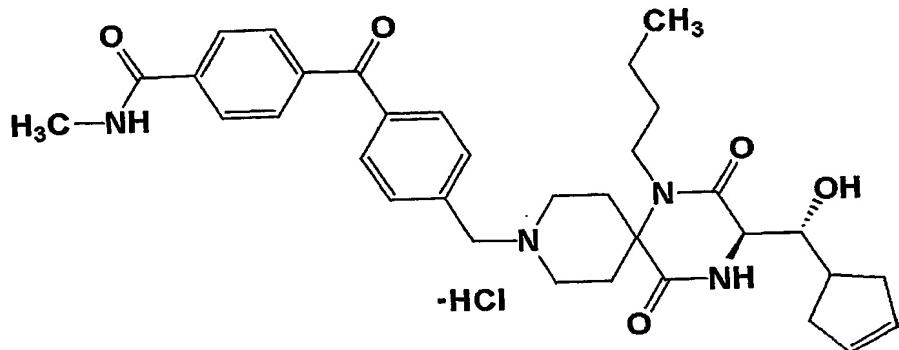
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 4H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.59-1.95 (m, 1H), 1.76-1.28 (m, 4H), 1.10 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.55-0.49 (m, 2H), 0.30-0.25 (m, 2H)。

実施例6 (28)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキサン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルカルボニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1108】

## 【化490】



## 【1109】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

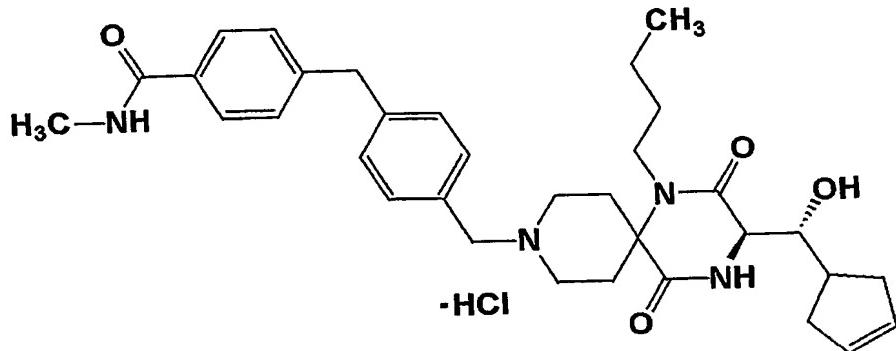
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.97-7.93 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 4H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1z, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.40-3.10 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 8H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.25 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例6(29)

(3R)-1-(ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1110】

## 【化491】



## 【1111】

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

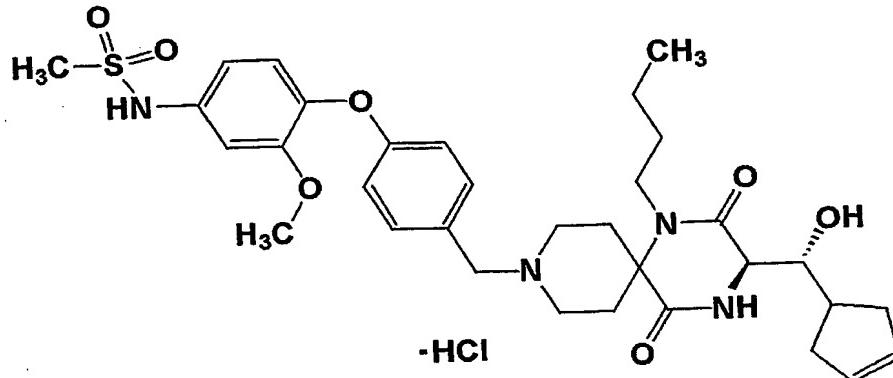
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.72-5.61 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 3H), 3.52 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 8H), 1.68 (m, 1H), 1.52-1.24 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例6(30)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロペンテン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノ-2-メトキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1112】

## 【化492】



## 【1113】

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

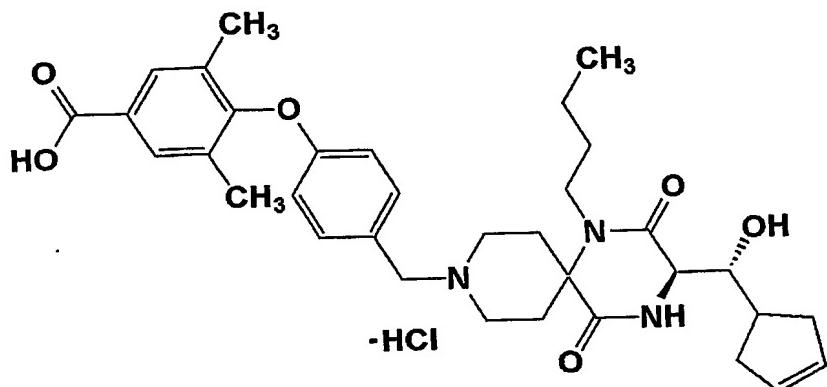
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74-6.61 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 3H), 3.53 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 8H), 1.69 (m, 1H), 1.52-1.25 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例6 (3.1)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(シクロヘキサ-2,4-ジエン-1-イル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシ-2,6-ジメチルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1114】

## 【化493】



## 【1115】

TLC : Rf 0.34 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82 (s, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60-2.00 (m, 8H), 2.14 (s, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

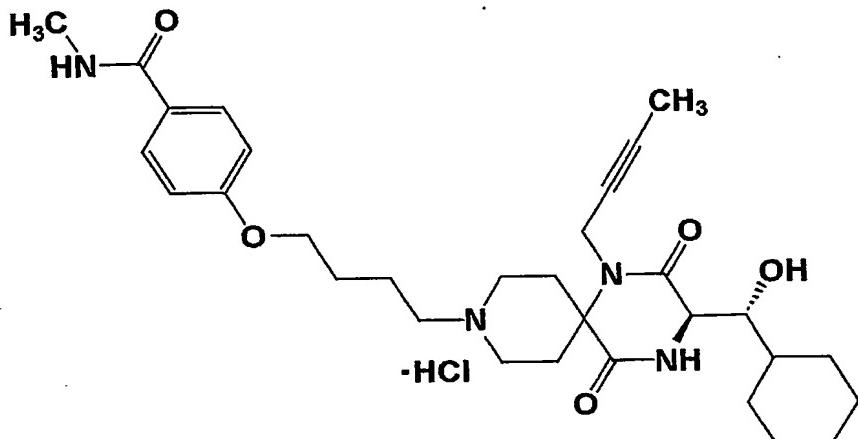
実施例7

(3R)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン

・塩酸塩

## 【1116】

## 【化494】



## 【1117】

参考例5で製造した化合物（100mg）と1-ブロモ-4-（4-メチルアミノカルボニルフェノキシ）ブタン（99mg）のジメチルホルムアミド溶液（3mL）にトリエチルアミン（0.1mL）、ヨウ化ナトリウム（86mg）を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=30:1～10:1）にて精製し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物（64mg）を得た。

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

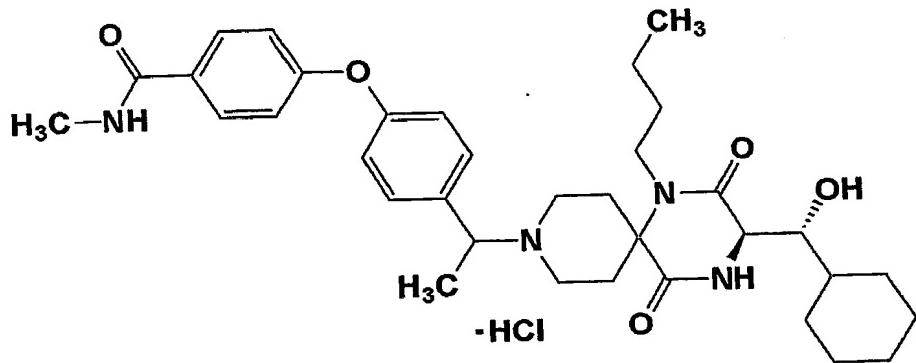
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.77 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.11 (brt,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.08-1.84 (m, 6H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.75 (t,  $J = 2.1$  Hz, 3H), 1.36-1.12 (m, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H)。

実施例8

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニル)エチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【1118】

【化495】



【1119】

N-メチル-4-(4-(1-(4-オキソピペリジン-1-イル)エチル)フェノキシ)ベンズアミド (131 mg) のメタノール溶液 (3 mL) に (2R, 3R) - 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシリル-3-ヒドロキシプロパン酸 (117 mg)、ブチルアミン (0.06 mL) を加え、さらに 2-(モルホリン-4-イル)エチルイソシアニド (0.06 mL) を加え、50°Cで一晩攪拌した。室温にて、反応混合物に濃塩酸 (0.5 mL) を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムにて中和した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣を 1. 25 M 酢酸トルエン溶液 (3 mL) に溶解し、80°Cで1時間加熱した。放冷後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 20:1 ~ 10:1) にて精製し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (118mg) を得た。

TLC : Rf 0.70 (塩化メチレン：メタノール=5:1)；

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.37-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.35 (m, 3H), 2.16-1.91 (m, 3H), 1.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.75-1.72 (m, 5H), 1.45-1.14 (m, 6H), 1.00-0.94 (m, 5H)。

#### 実施例8 (1) ~ 8 (44)

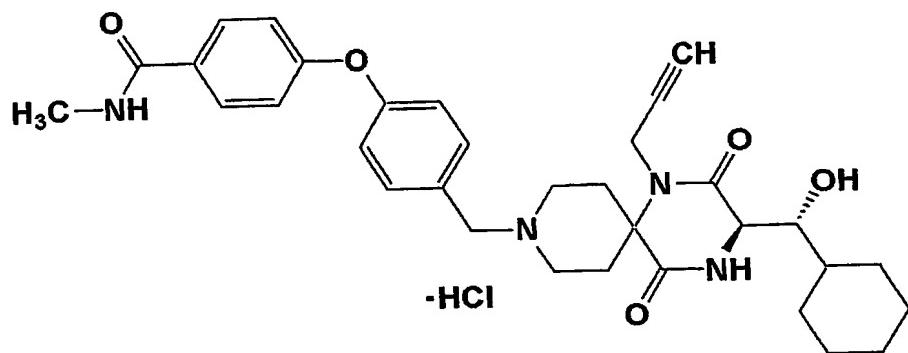
N-メチル-4-(4-1-(4-オキソピペリジン-1-イル)エチル)フエノキシ)ベンズアミドの代わりに相当するオキソピペリジン誘導体を用いて、エチルアミンの代わりに相当するアミン誘導体を用いて、および(2R, 3R)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシリ-3-ヒドロキシプロパン酸の代わりに相当するアミノ酸を用いて、実施例8と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

#### 実施例8 (1)

(3R)-1-(2-プロピニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1120】

## 【化496】



## 【1121】

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

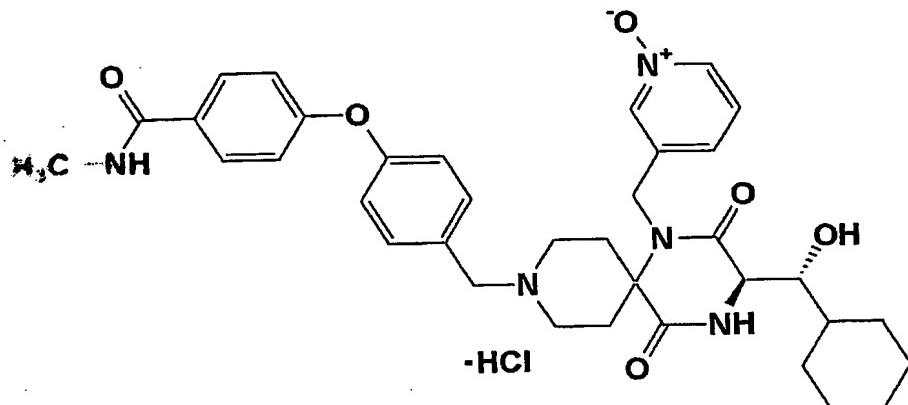
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.37 (s, 2 H), 4.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.51-2.19 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.34-1.17 (m, 3H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

実施例8(2)

(3R)-1-(ピリジン-1-オキシド-3-イルメチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-((4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1122】

## 【化497】



## 【1123】

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

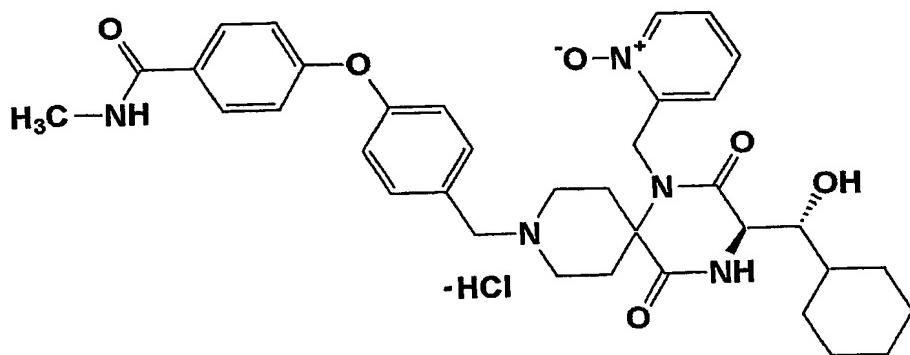
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.94 (br-s, 1H), 8.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.30-1.17 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 2H)。

実施例8(3)

(3R)-1-(ピリジン-1-オキシド-2-イルメチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1124】

## 【化498】



## 【1125】

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

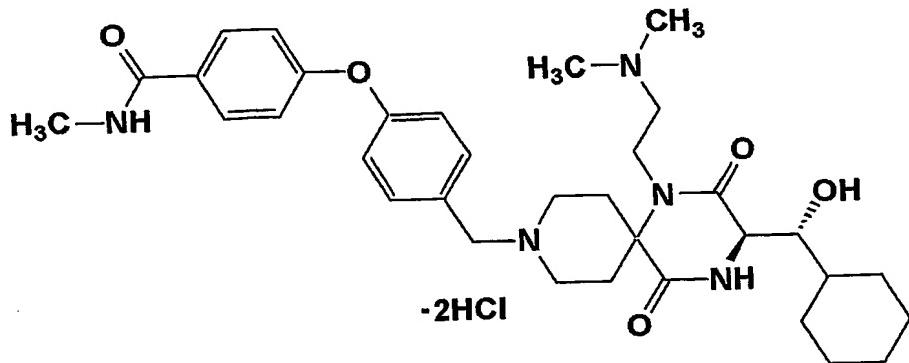
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.59 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.00 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50–3.43 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.50–2.24 (m, 3H), 2.09–1.90 (m, 2H), 1.80–1.60 (m, 4H), 1.28–1.17 (m, 3H), 1.00–0.88 (m, 2H)。

実施例8 (4)

(3R) - 1 - (2 - (N, N-ジメチルアミノ) エチル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

## 【1126】

## 【化499】



## 【1127】

TLC : Rf 0.08 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

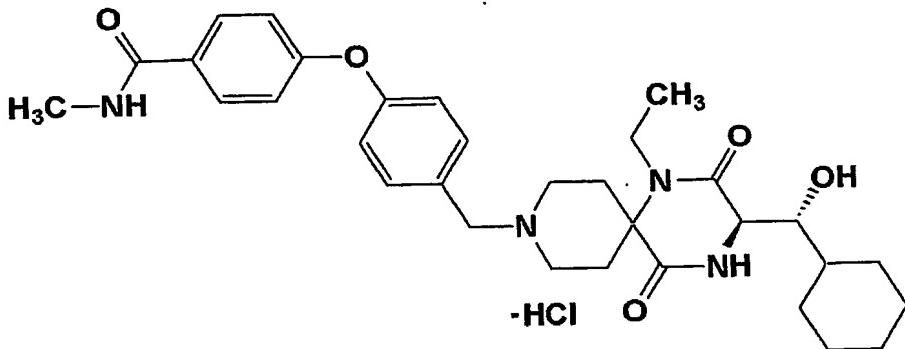
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.59-2.43 (m, 3H), 2.17-1.94 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.35-1.15 (m, 3H), 1.03-0.82 (m, 2H)。

実施例8(5)

(3R)-1-エチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェニル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1128】

## 【化500】



## 【1129】

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

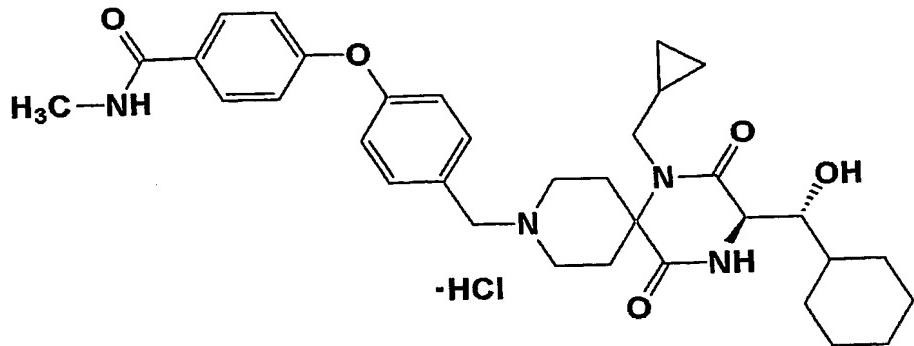
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 3H), 2.15-1.93 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.34-1.15 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 2H)。

実施例8(6)

(3R)-1-シクロプロピルメチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1130】

## 【化501】



## 【1131】

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

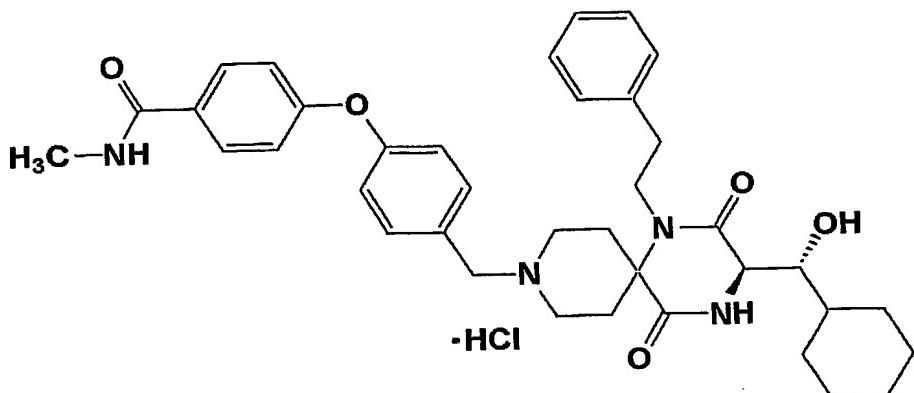
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.39-1.19 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 3H), 0.53-0.36 (m, 4H)。

実施例8 (7)

(3R)-1-(2-フェニルエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-(1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1132】

【化502】



【1133】

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

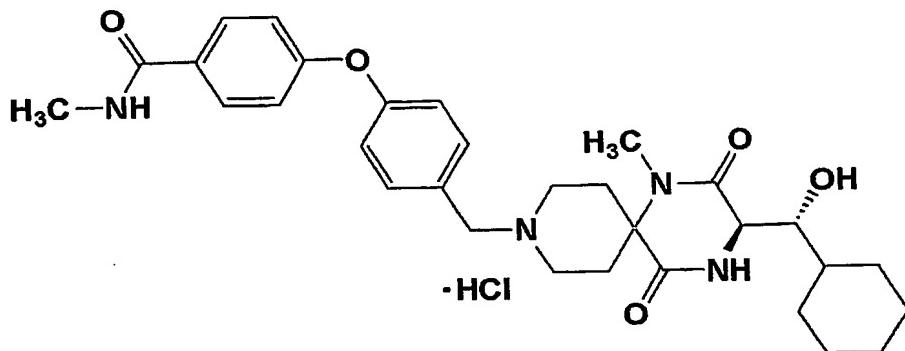
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.33-7.17 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.23 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.39-1.15 (m, 4H), 1.05-0.88 (m, 2H)。

#### 実施例8 (8)

(3R)-1-メチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1134】

## 【化503】



## 【1135】

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

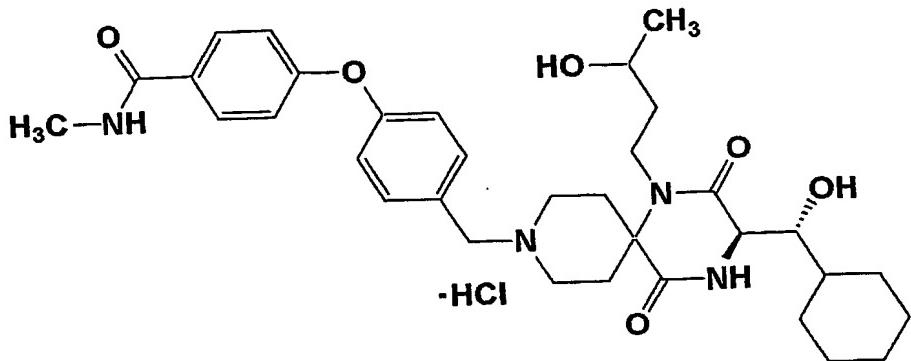
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.17 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.25 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.57-2.35 (m, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.34-1.15 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

実施例8(9)

(3R)-1-(3-ヒドロキシブチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1136】

## 【化504】



## 【1137】

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

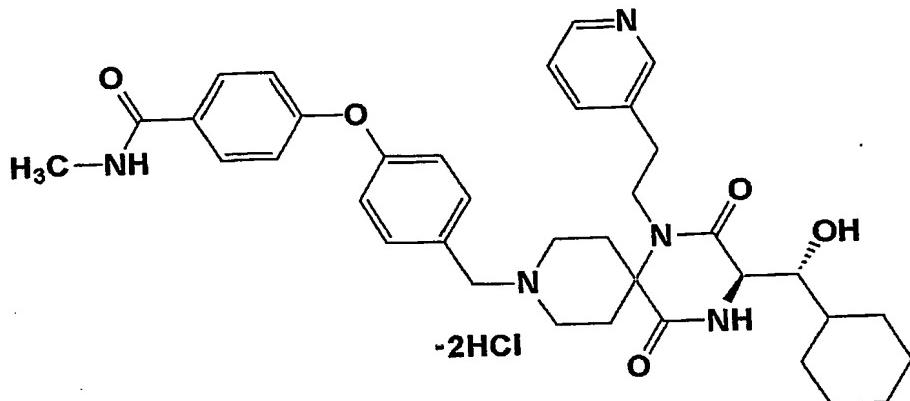
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.5 = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3 0-3.43 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.27 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3 H), 2.59-2.33 (m, 3H), 2.15-1.93 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.35-1.15 (m, 6H), 1.01-0.87 (m, 2H)。

実施例8(10)

(3R)-1-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

## 【1138】

## 【化505】



## 【1139】

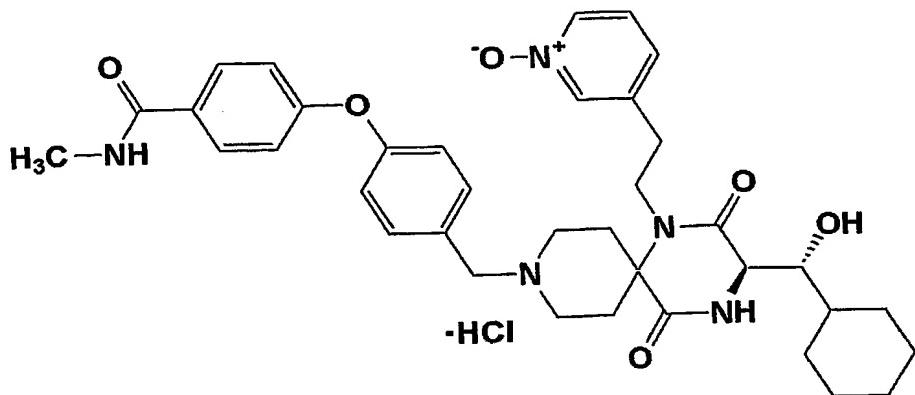
TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.98 (m, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 8.05 (dd, J = 7.5, 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09-3.72 (m, 3H), 3.63-3.41 (m, 3H), 3.33-3.10 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.19-1.97 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.39-1.15 (m, 3H), 1.03-0.87 (m, 2H)。

実施例8 (11)

(3R)-1-(2-(ピリジン-1-オキシド-3-イル)エチル)-2,-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1140】

## 【化506】



## 【1141】

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

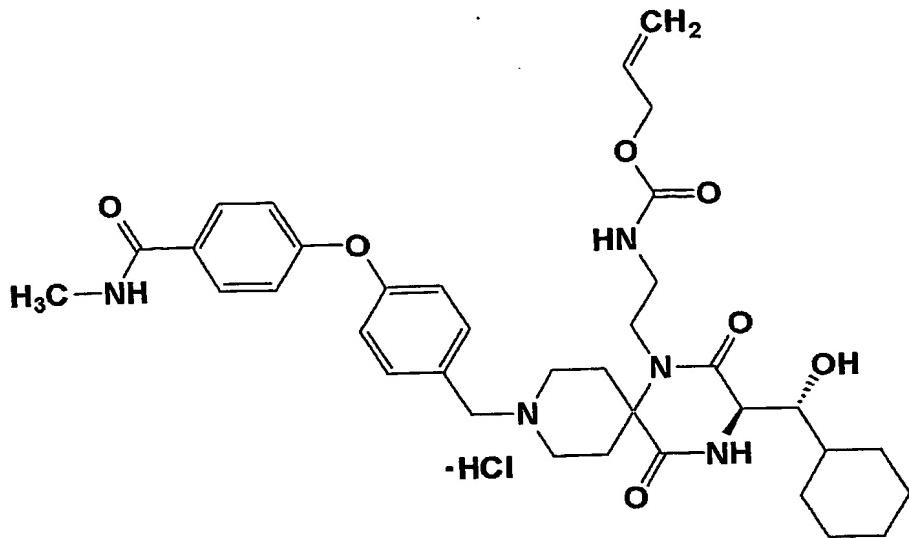
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.85–3.70 (m, 3H), 3.54–3.42 (m, 2H), 3.30–3.00 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.58–2.43 (m, 2H), 2.19–1.96 (m, 3H), 1.80–1.70 (m, 4H), 1.38–1.15 (m, 3H), 1.05–0.87 (m, 2H)。

## 実施例8 (12)

(3R) - 1 - (2 - (2 - プロペニルオキシカルボニルアミノ) エチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン・塩酸塩

## 【1142】

【化507】



【1143】

TLC : Rf 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

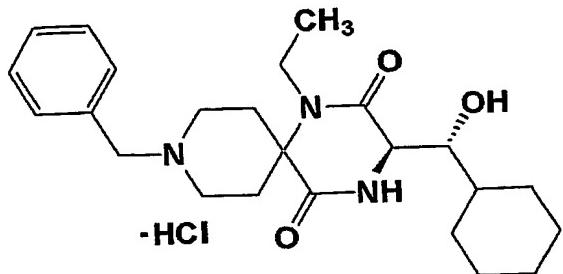
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.91 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82-3.53 (m, 2H), 3.52-3.17 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.25 (m, 3H), 2.18-1.87 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.41-1.10 (m, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H)。

#### 実施例8 (13)

(3R)-1-エチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-フェニルメチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1144】

## 【化508】



## 【1145】

TLC : Rf 0.54 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

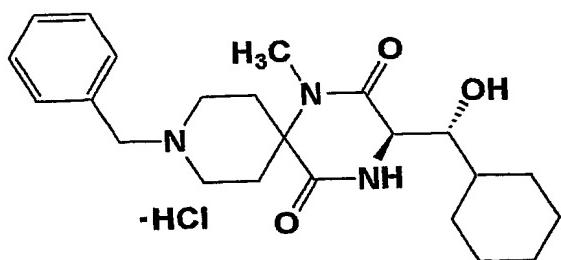
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58-7.49 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.49-2.23 (m, 3H), 2.16-1.92 (m, 3H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.34-1.15 (m, 6H), 1.00-0.86 (m, 2H)。

実施例8(14)

(3R)-1-メチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-フェニルメチル-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1146】

## 【化509】



## 【1147】

TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

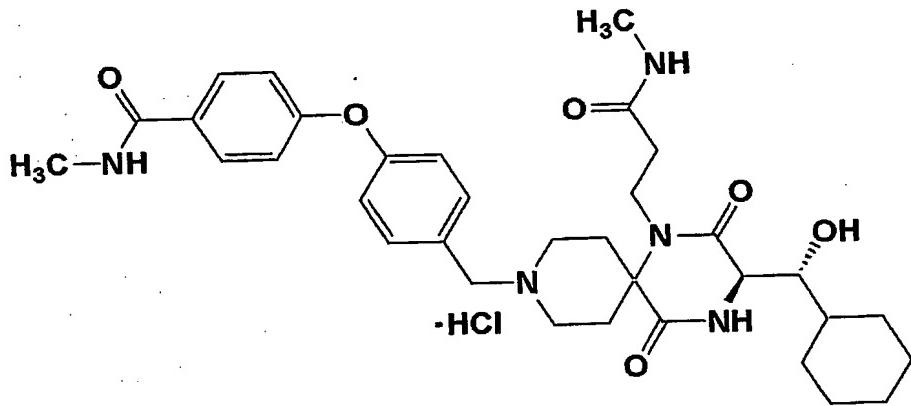
<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58–7.48 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.47–3.43 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.59–2.35 (m, 3H), 2.10–1.93 (m, 3H), 1.80–1.66 (m, 4H), 1.33–1.14 (m, 3H), 1.00–0.86 (m, 2H)。

### 寒施例8 (15)

(3R)-1-(2-メチルアミノカルボニルエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

[ 1148 ]

【化 510】



[ 1149 ]

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム：メタノール：酢酸=20:4:1)；

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85–3.63 (m, 2H), 3.58–3.42 (m, 3H), 3.26 (d, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.55–2.20 (m, 4H), 2.18–1.90 (m, 3H), 1.85–1.60 (m, 4H), 1.40–1.05 (m, 3H),

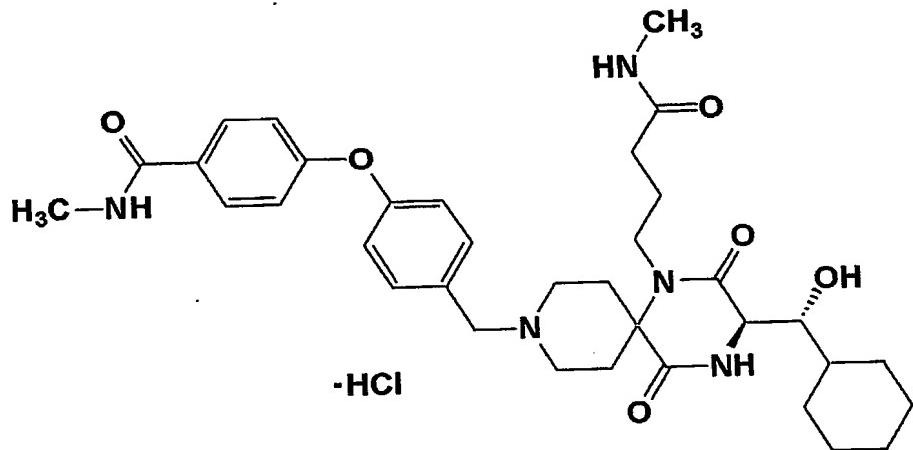
1.05-0.80 (m, 2H)。

実施例8 (16)

(3R)-1-(3-メチルアミノカルボニルプロピル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1150】

【化511】



【1151】

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:4:1);  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.63-2.21 (m, 5H), 2.20-1.85 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.40-1.12 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

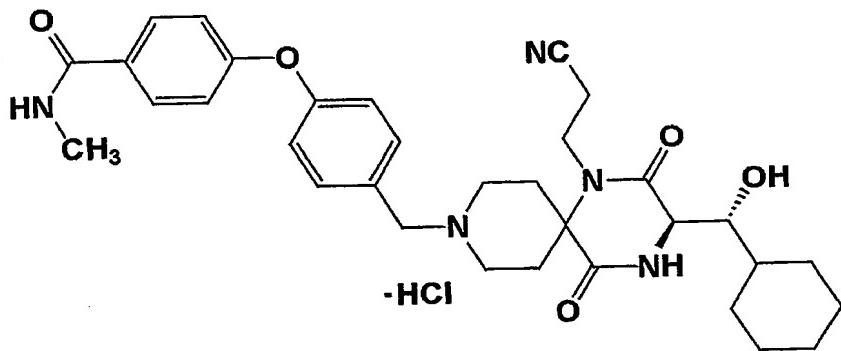
実施例8 (17)

(3R)-1-(2-シアノエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1

—ヒドロキシ—1—シクロヘキシリルメチル) —9—(4—(4—メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) —1, 4, 9—トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

【1152】

【化512】



【1153】

TLC : Rf 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

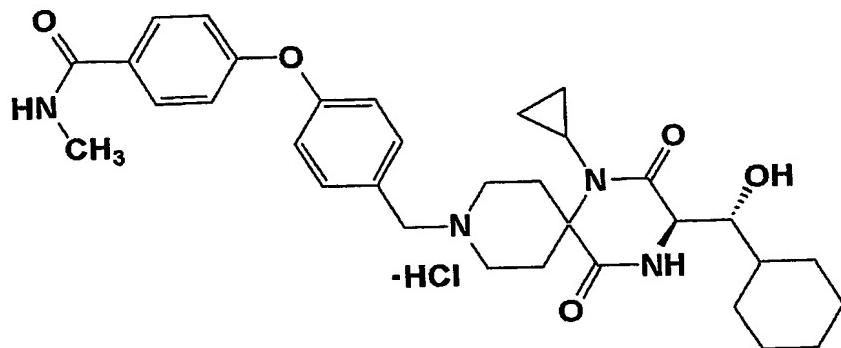
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86–3.70 (m, 2H), 3.64–3.44 (m, 3H), 3.27 (dd,  $J = 9.6, 2.1$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88–2.72 (m, 2H), 2.58–2.15 (m, 4H), 2.08–1.88 (m, 2H), 1.84–1.62 (m, 4H), 1.41–1.11 (m, 3H), 1.05–0.80 (m, 2H)。

#### 実施例8 (18)

(3R) —1—シクロプロピル—2, 5—ジオキソ—3—((1R) —1—ヒドロキシ—1—シクロヘキシリルメチル) —9—(4—(4—メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) —1, 4, 9—トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・塩酸塩

【1154】

## 【化513】



## 【1155】

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

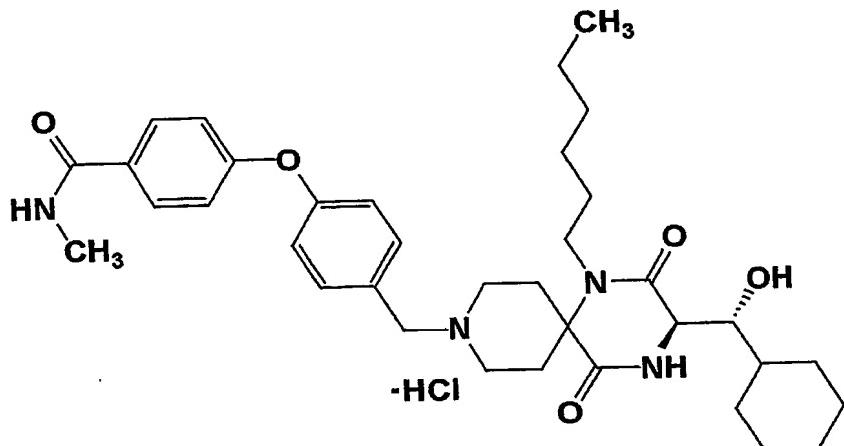
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64–3.40 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.80–2.48 (m, 3H), 2.35–2.15 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.82–1.60 (m, 5H), 1.40–1.09 (m, 3H), 1.09–0.83 (m, 4H), 0.82–0.66 (m, 2H)。

実施例8(19)

(3R)-1-ヘキシリ-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1156】

【化514】



[ 1157 ]

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

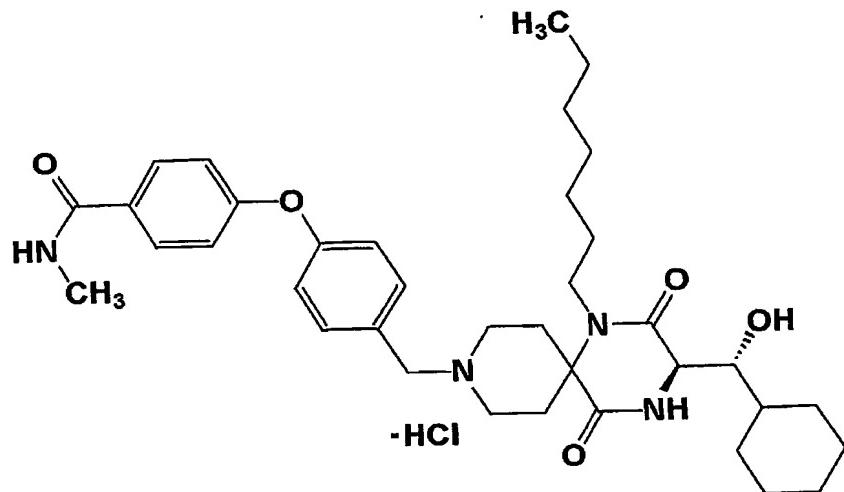
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59–3.42 (m, 3H), 3.33–3.10 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.55–2.24 (m, 3H), 2.18–1.87 (m, 3H), 1.83–1.62 (m, 5H), 1.50–1.10 (m, 10H), 1.05–0.80 (m, 5H)。

### 寒施例 8 (20)

(3R)-1-ヘプチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

[ 1 1 5 8 ]

【化515】



【1159】

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

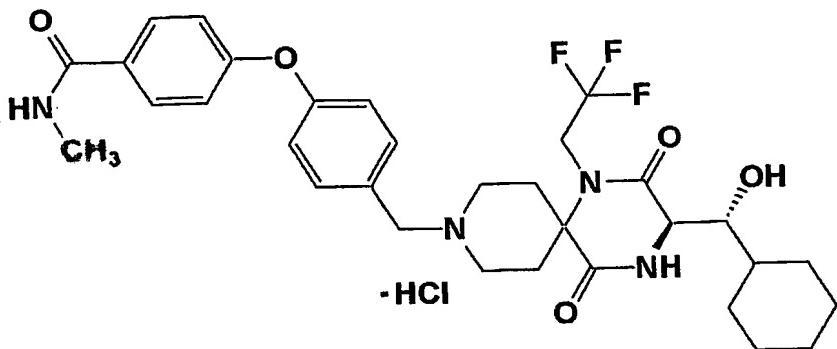
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59-3.42 (m, 3H), 3.33-3.05 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.26 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.52-1.08 (m, 12H), 1.05-0.80 (m, 5H)。

実施例8 (2.1)

(3R)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1160】

## 【化516】



## 【1161】

TLC : Rf 0.51 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

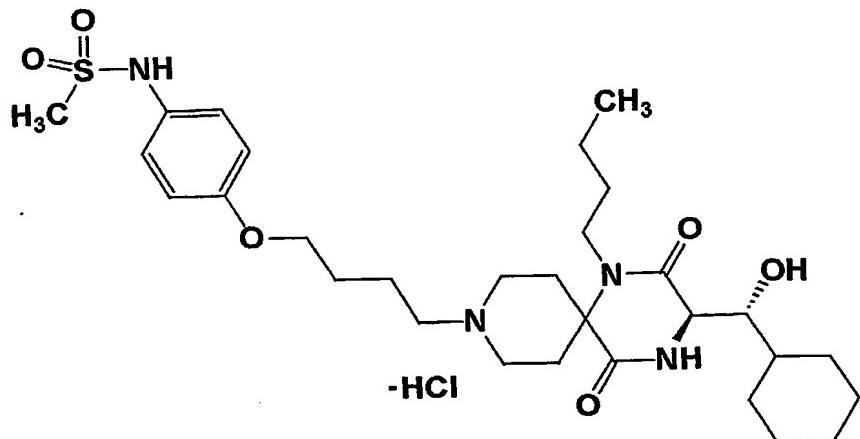
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.36 (s, 2 H), 4.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.18-3.92 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.43-2.11 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 4H), 1.40-1.06 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

実施例8(22)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルスルホニルアミノフェノキシ)ブチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1162】

【化517】



【1163】

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

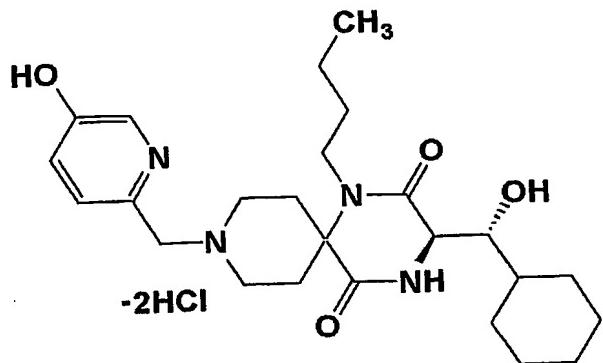
NMR ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  7.18 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.04 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.60-2.30 (m, 3H), 2.20-1.60 (m, 12H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

#### 実施例8 (23)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(5-ヒドロキシピリジン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

【1164】

## 【化518】



## 【1165】

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

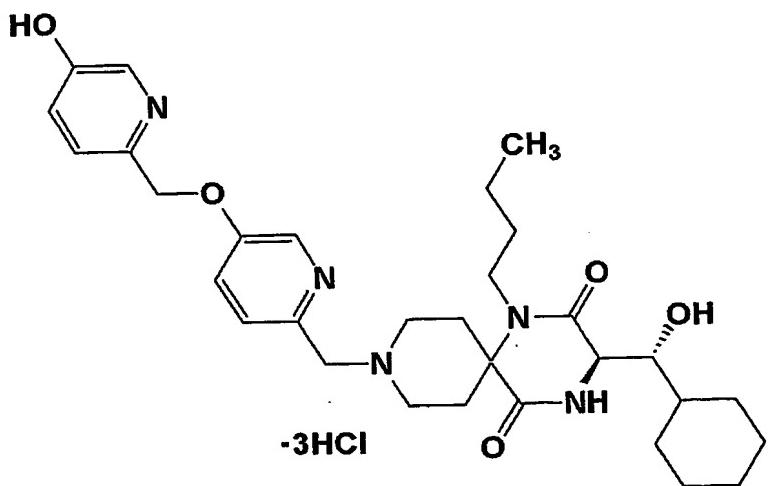
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.39 (m, 1H), 8.02-7.88 (m, 1H), 7.82-7.66 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.74-2.36 (m, 3H), 2.20-1.84 (m, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.54-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例8 (24)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(5-(5-ヒドロキシピリジン-2-イルメチルオキシ)ピリジン-2-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・3塩酸塩

## 【1166】

## 【化519】



## 【1167】

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

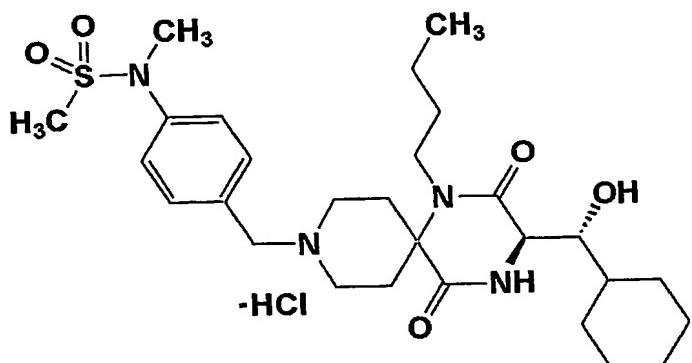
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.60 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.40-3.18 (m, 2H), 2.72-2.26 (m, 3H), 2.20-1.84 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 5H), 1.56-1.06 (m, 6H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

実施例8 (25)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( $(1\text{R})$ -1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1168】

## 【化520】



## 【1169】

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

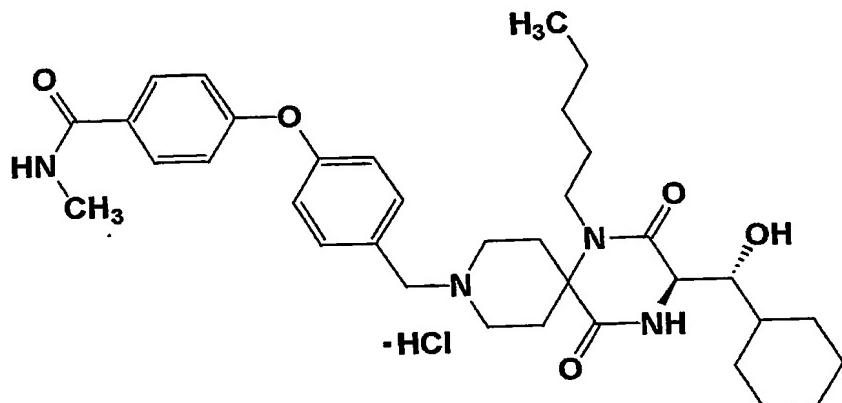
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58–3.40 (m, 3H), 3.38–3.14 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.58–2.24 (m, 3H), 2.18–1.84 (m, 3H), 1.82–1.56 (m, 5H), 1.50–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例8 (26)

(3R) - 1 - ペンチル - 2 , 5 - ジオキソ - 3 - ((1R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - シクロヘキシリメチル) - 9 - (4 - (4 - メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) - 1 , 4 , 9 - トリアザスピロ [5.5] ウンデカン  
・塩酸塩

## 【1170】

## 【化521】



## 【1171】

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.24 (m, 3H), 2.18-1.88 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 5H), 1.54-1.06 (m, 8H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.92 (t, J = 6.6 Hz, 3H)

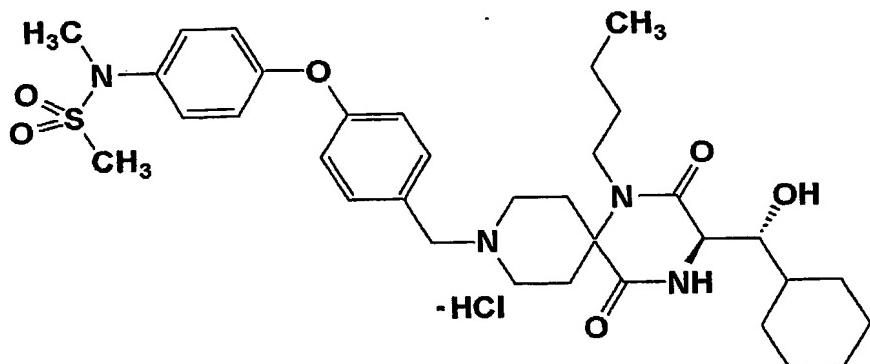
◦

実施例8(27)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-(N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ)フェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1172】

## 【化522】



## 【1173】

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

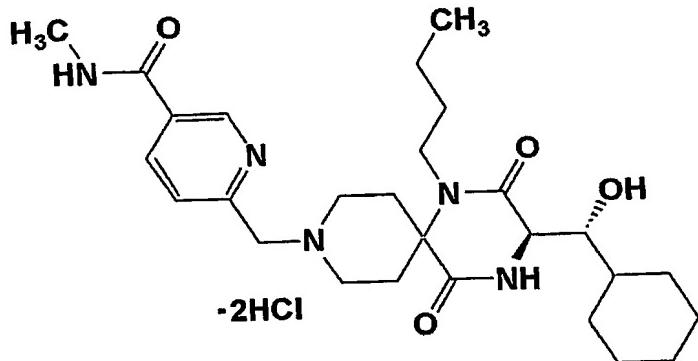
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.60–3.38 (m, 3H), 3.36–3.12 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.58–2.24 (m, 3H), 2.20–1.84 (m, 3H), 1.82–1.58 (m, 5H), 1.54–1.06 (m, 6H), 1.04–0.80 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例8 (28)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R) - 1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル) - 9- (5-メチルアミノカルボニルピリジン-2-イルメチル) - 1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

## 【1174】

## 【化523】



## 【1175】

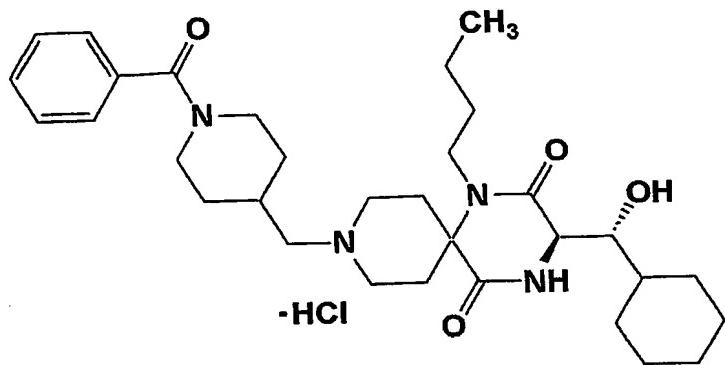
TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 9.01 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.61 (s, 2H),  
 4.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 3H),  
 3.30-3.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.64-2.32 (m, 3H), 2.20-1.84 (m, 3H),  
 1.82-1.58 (m, 5H), 1.56-1.04 (m, 6H), 1.02-0.80 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.  
 2 Hz, 3H)。

実施例8(29)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-フェニルカルボニルビペリジン-4-イルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1176】

【化524】



【1177】

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

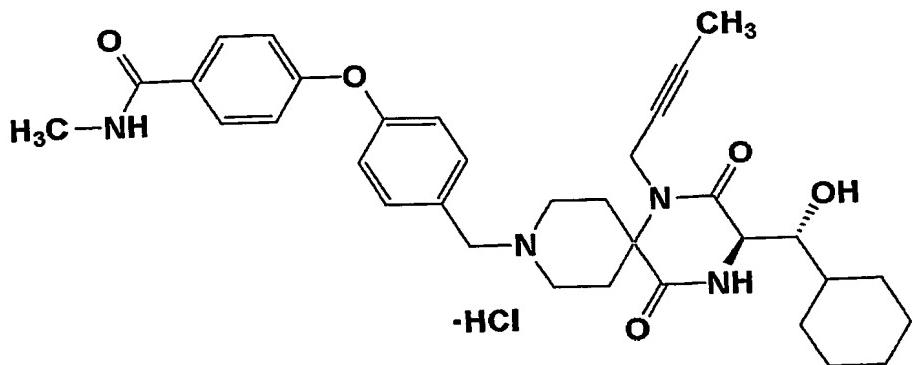
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56-7.34 (m, 5H), 4.64 (s, 1H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.86-3.44 (m, 5H), 3.40-2.82 (m, 5H), 3.10 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.36-1.58 (m, 11H), 1.56-1.06 (m, 8H), 1.04-0.80 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例8 (3.0)

(3R)-1-(2-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩

【1178】

## 【化525】



## 【1179】

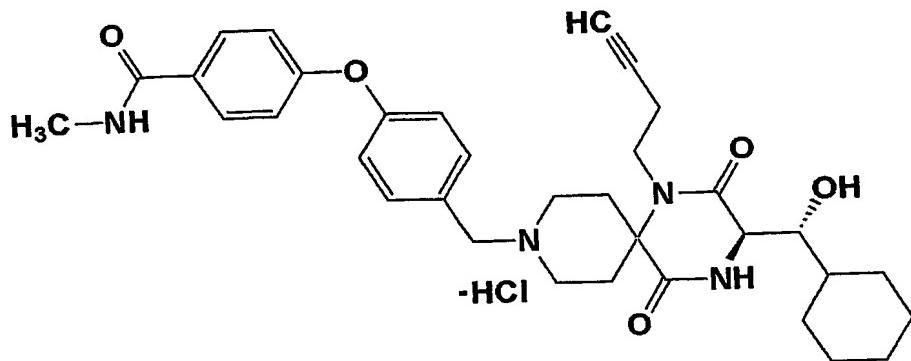
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15  
 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.39–4.33 (m, 1H), 4.37  
 (s, 2H), 4.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.03–3.94 (m, 2H), 3.80–3.72 (m, 1H)  
 , 3.55–3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.49–2.18  
 , 2.04–1.92 (m, 2H), 1.80–1.64 (m, 7H), 1.40–1.14 (m, 3H), 1.05–  
 0.85 (m, 2H)。

実施例8 (31)

(3R)-1-(3-ブチニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1180】

## 【化526】



## 【1181】

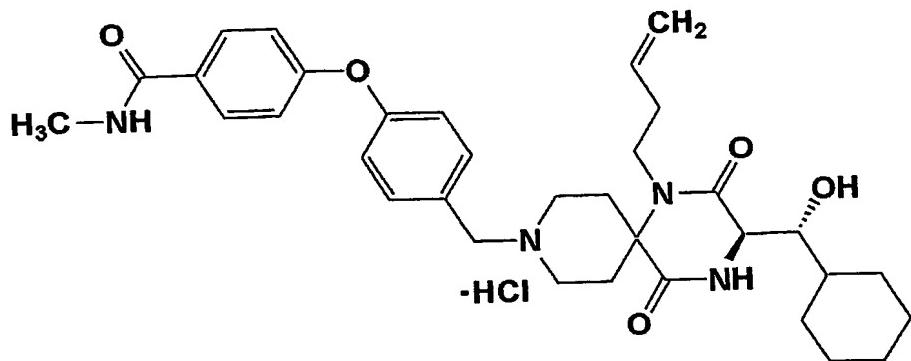
TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.15  
 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.17 (d, J  
 = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 3H), 3.2  
 7 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.61-1.60 (m, 13H), 1.35-1.15 (m, 3H), 1.00-0.8  
 7 (m, 2H)。

実施例8(32)

(3R)-1-(3-ブテニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩

## 【1182】

## 【化527】



## 【1183】

TLC : Rf 0.55 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

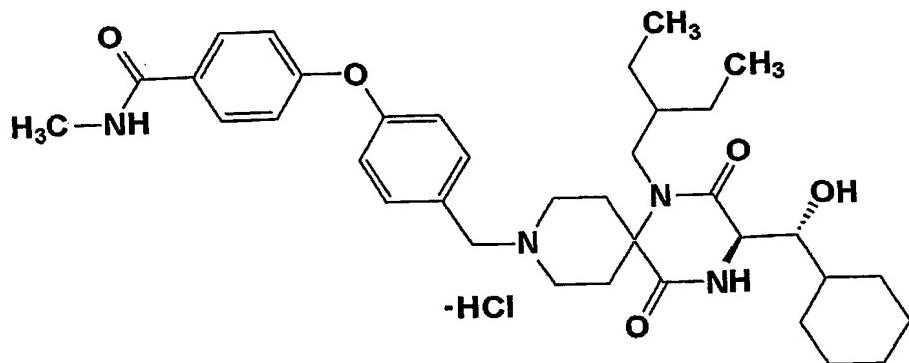
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 5.15-5.03 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.51-1.65 (m, 12H), 1.34-1.15 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

実施例8(33)

(3R)-1-(2-エチルブチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1184】

## 【化528】



## 【1185】

TLC : Rf 0.50 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

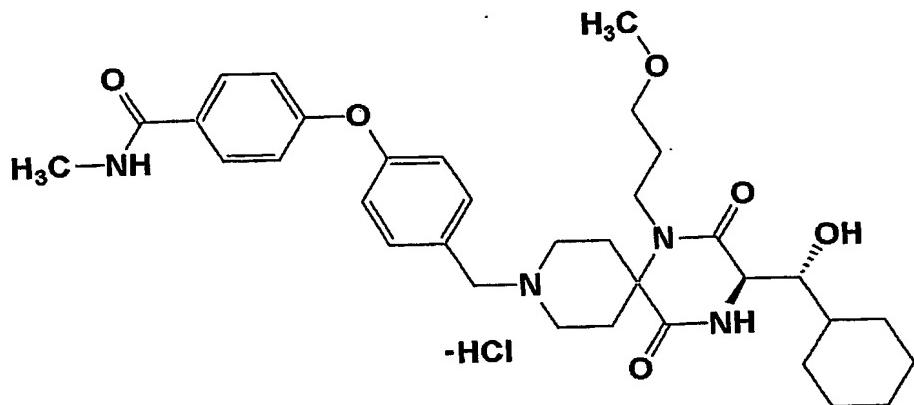
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.54-3.36 (m, 4H), 3.33-3.07 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.56-1.65 (m, 11H), 1.44-0.87 (m, 14H)。

実施例8(34)

(3R)-1-(3-メトキシプロピル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1186】

## 【化529】



## 【1187】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

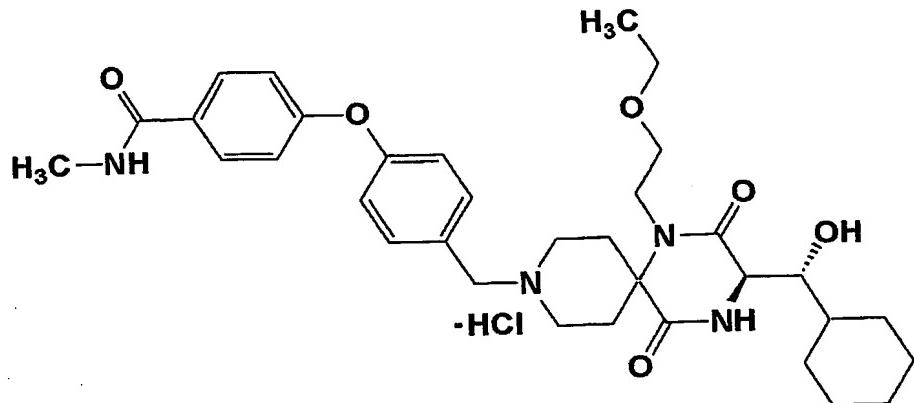
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61-3.43 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.52-1.92 (m, 7H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.34-1.15 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

実施例8 (3.5)

(3R)-1-(2-エトキシエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1188】

【化530】



【1189】

TLC : Rf 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

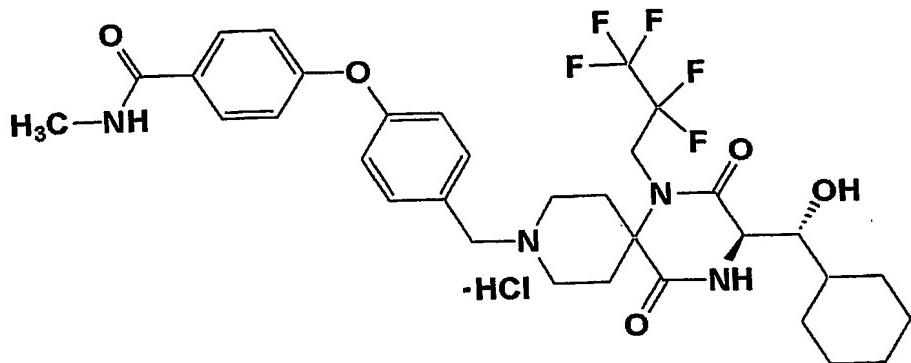
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.76-3.40 (m, 9H), 3.27 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.56-2.25 (m, 3H), 2.14-1.91 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

#### 実施例8 (36)

(3R)-1-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・塩酸塩

【1190】

## 【化531】



## 【1191】

TLC : Rf 0.69 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

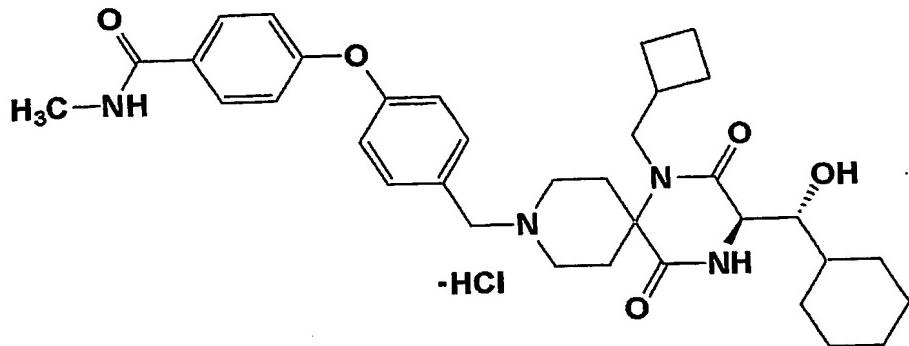
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.44-2.20 (m, 3H), 2.03-1.60 (m, 6H), 1.34-1.14 (m, 3H), 1.01-0.85 (m, 2H)。

実施例8 (37)

(3R)-1-シクロブチルメチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1192】

## 【化532】



## 【1193】

TLC : Rf 0.51(塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

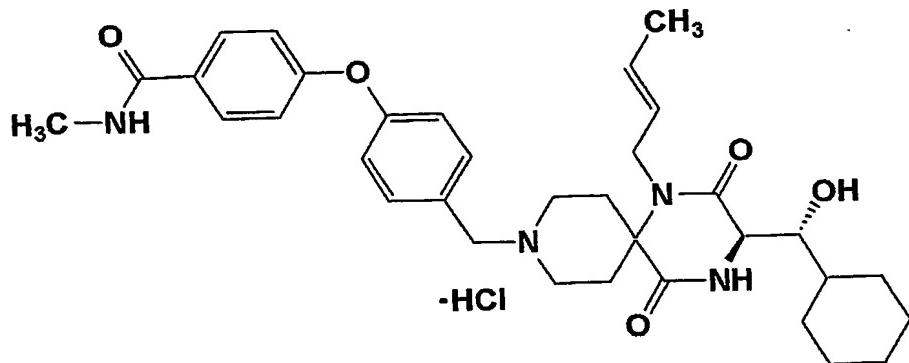
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.49-1.72 (m, 17H), 1.40-1.15 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 2H)。

実施例8 (38)

(3R)-1-((2E)-2-ブテニル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-(3R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1194】

## 【化533】



## 【1195】

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

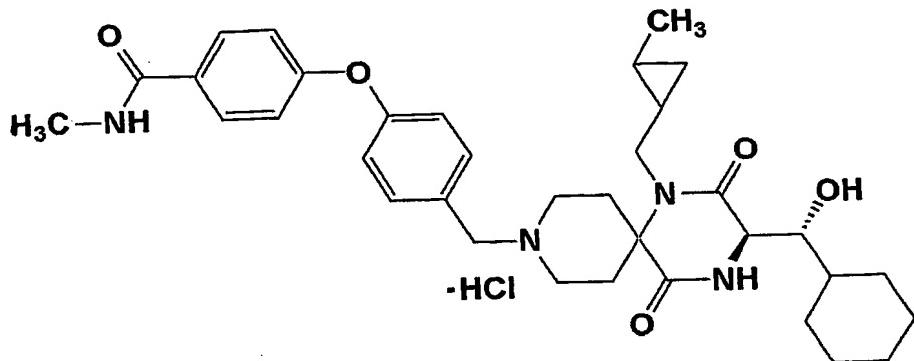
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.72 (dq, J = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 5.48 (dt, J = 15.5, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.61-2.30 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.40-1.12 (m, 3H), 1.04-0.83 (m, 2H)。

実施例8 (3.9)

(3R)-1-(2-trans-メチルシクロプロピルメチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1196】

## 【化534】



## 【1197】

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

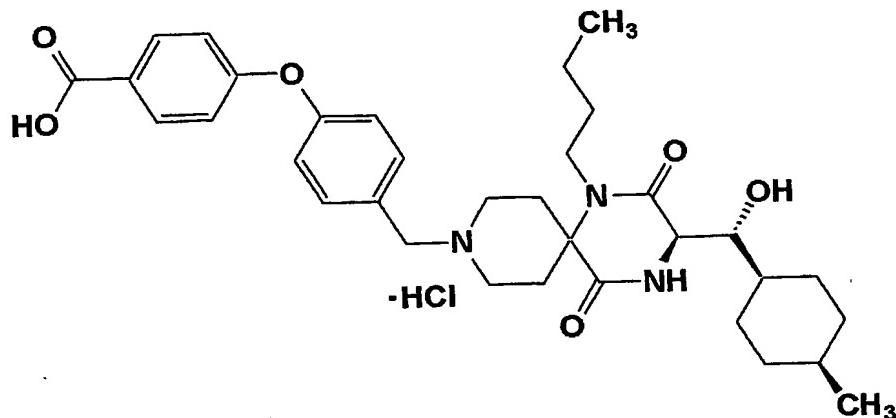
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.38-2.10 (m, 2H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.35-1.11 (m, 4H), 1.00 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 0.96-0.70 (m, 3H), 0.54 (m, 1H), 0.27 (m, 1H)。

実施例8(40)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(cis-4-メチルシクロヘキシル)メチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアゼスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩

## 【1198】

【化535】



【1199】

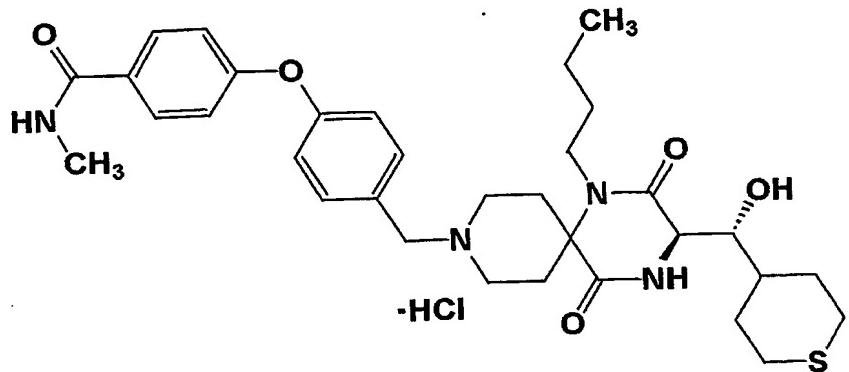
TLC : Rf 0.66 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) ;  
 NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.57-2.29 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.77-1.26 (m, 13H), 0.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

実施例8(41)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)メチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1200】

## 【化536】



## 【1201】

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

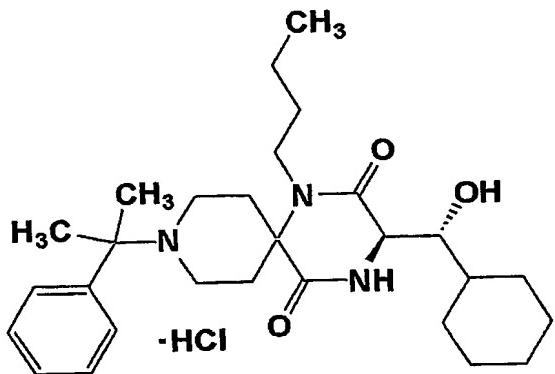
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.75-2.10 (m, 9H), 1.90-1.65 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 7H), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例8(42)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1202】

【化537】



【1203】

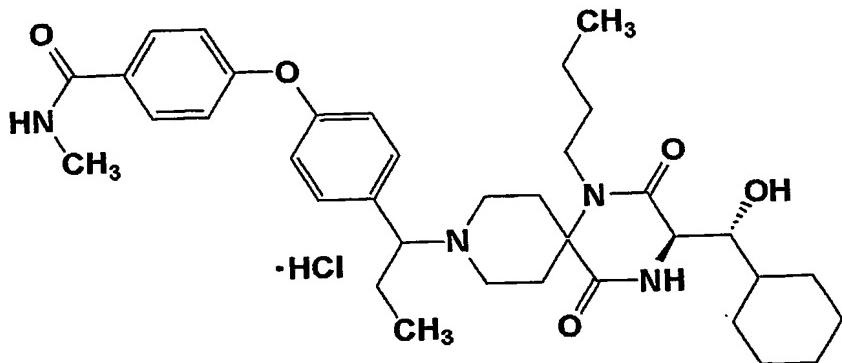
TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.80-7.78 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 4.11 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 3H), 3.25 (dd,  $J$  = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.07-1.60 (m, 8H), 1.92 (s, 6H), 1.45-1.13 (m, 6H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.95 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H)。

実施例8(43)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(1-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニル)プロピル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩

【1204】

## 【化538】



## 【1205】

TLC : Rf 0.73 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

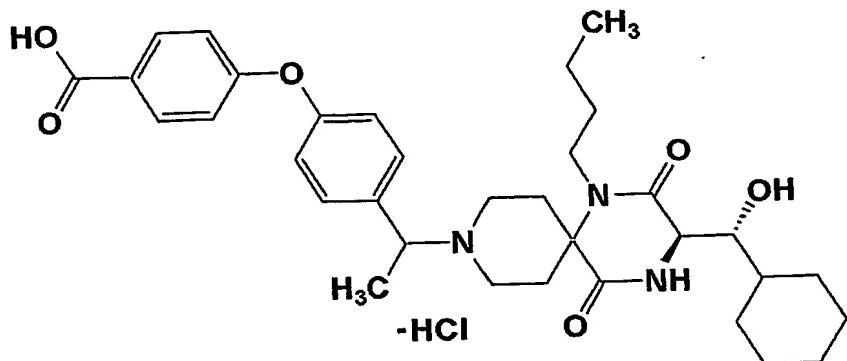
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (brd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (brd, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.13 (brs, 1H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.68-3.44 (m, 3H), 3.42-3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.68-2.16 (m, 5H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50-1.08 (m, 6H), 1.04-0.76 (m, 2H), 0.97 (brt, J = 6.0 Hz, 3H), 0.83 (brt, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例8 (44)

(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリメチル)-9-(1-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニル)エチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

## 【1206】

【化539】



【1207】

TLC : Rf 0.43 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

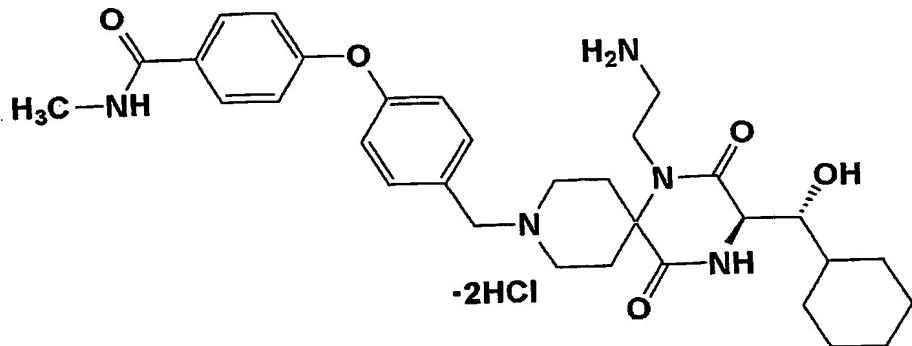
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.57 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.60, 2.20 (m, 3H), 2.20-1.85 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.81 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.50-1.10 (m, 6H), 1.10-0.80 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

### 実施例9

(3R)-1-(2-アミノエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニルフェノキシ)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・2塩酸塩

【1208】

## 【化540】



## 【1209】

実施例8（12）で製造した化合物を通常の方法によりフリーアミドにし、そのフリーアミド（534 mg）を塩化メチレン（8 mL）に懸濁し、酢酸（0.11 mL）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（47 mg）、水素化トリブチルスズ（0.26 mL）を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶媒を除去し、残渣に重曹水を加え、クロロホルム／メタノールで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物（178 mg）を得た。

TLC : Rf 0.33 (n-ブタノール：酢酸：水=4:2:1)；

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.23 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.04-3.65 (m, 4H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.26 (dd,  $J = 9.9$ , 2.1 Hz, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.65-2.44 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 4H), 1.40-1.12 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

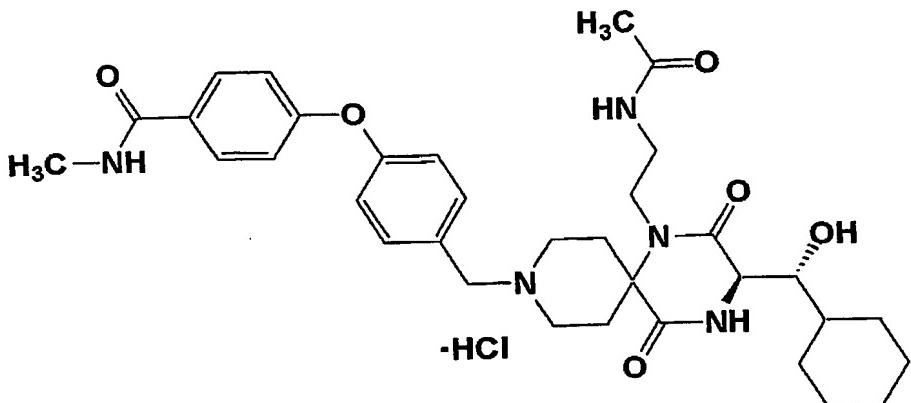
実施例10

(3R)-1-(2-メチルカルボニルアミノエチル)-2,5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-

一メチルアミノカルボニルフェノキシ) フェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1210】

【化541】



【1211】

実施例9で製造した化合物のフリート (44 mg) をクロロホルム (1 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.02 mL) を加えた。氷冷下、塩化アセチル0.01 mL (0.14 mmol, 1.85 eq.)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1~10:1) により精製し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (19.3 mg)を得た。

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:酢酸=20:2:1) ;

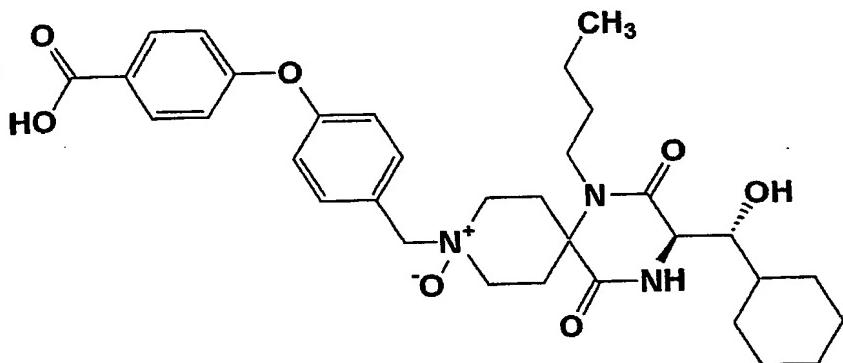
NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.17 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 3H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.40-1.08 (m, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H)。

### 実施例11

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-オキシド

【1212】

【化542】



【1213】

実施例2 (1)で製造した化合物のメタノール溶液に等量の1N水酸化ナトリウム加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣にメタノールと塩化メチレンを加え、溶解した。反応混合物に1.2NのmCPBAを室温で加え、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10:1）にて精製し、下記物性値を有する本発明化合物（55mg）を得た。

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム：メタノール=10:1) ;

NMR( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.29 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.20-2.80 (m, 8H), 2.80-2.00 (m, 3H), 2.00-1.40 (m, 8H), 1.40-1.00 (m, 6H), 0.90-0.70 (m, 2H), 0.80 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H)。

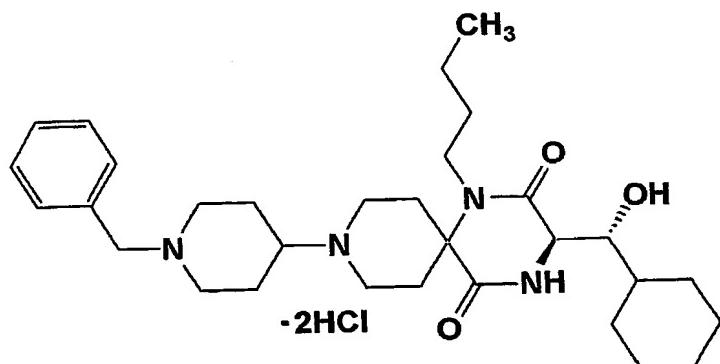
### 実施例12

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル)-9-(4-(4-カルボキシフェノキシ)フェニルメチル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-9-オキシド

1-シクロヘキシリルメチル) -9-(1-フェニルメチルピペリジン-4-イル)  
)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5. 5]ウンデカン・2塩酸塩

【1214】

【化543】



【1215】

参考例2で製造した化合物(150mg)のトリエチルアミン(0.07 mL)溶液に1-ベンジル-4-オキソピペリジン(80 mg)、テトライソプロポキシリチタン(0.23 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にエタノール(2mL)を加えて懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム(30 mg)を加え、一晩攪拌した。反応混合物に2Nアンモニア水を加えて、析出した塩をセライト(商品名)を通してろ過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=40:1~8:1)にて精製し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、t-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物(41mg)を得た。

TLC : Rf 0.31 (塩化メチレン:メタノール=10:1);  
 NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56-7.51 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.80-3.53 (m, 7H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 3 H), 1.80-1.65 (m, 5H), 1.41-1.15 (m, 6H), 1.00-0.88 (m, 5H)。

実施例 12 (1)、12 (2)

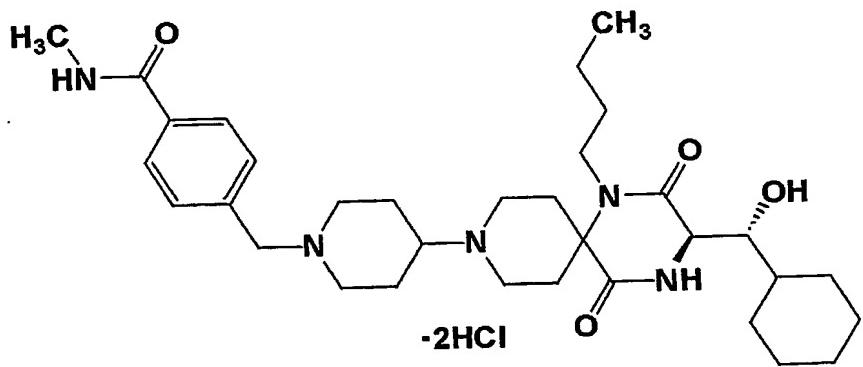
1-ベンジル-4-オキソピペリジンのかわりに相当するケトン誘導体を用いて、実施例 12 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 12 (1)

(3R)-1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1-(4-メチルアミノカルボニルフェニルメチル)ピペリジン-4-イル)-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・2 塩酸塩

【1216】

【化544】



【1217】

TLC : Rf 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

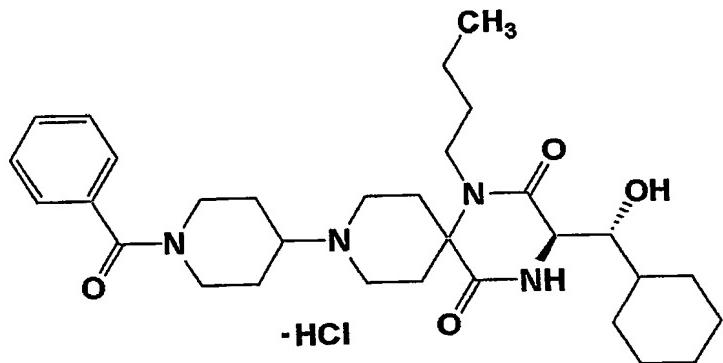
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 7H), 3.3 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.63-2.49 (m, 5H), 2.18-1.90 (m, 5H), 1.8 (m, 4H), 1.65 (m, 5H), 1.45-1.19 (m, 6H), 1.00-0.90 (m, 5H)。

実施例 12 (2)

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-(1フェニルカルボニルピペリジン-4-イル)-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1218】

【化545】



【1219】

TLC : Rf 0.74 (塩化メチレン:メタノール=5:1) ;

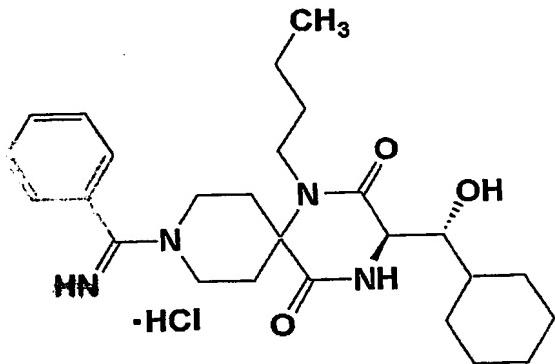
NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.51-7.42 (m, 5H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.33-3.16 (m, 2H), 2.55-1.70 (m, 18H), 1.45-1.20 (m, 7H), 1.00-0.94 (m, 5H)。

実施例 13

(3R) - 1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-((1R)-1-ヒドロキシ-1-シクロヘキシリルメチル)-9-フェニルイミノメチル-1, 4, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン・塩酸塩

【1220】

【化546】



【1221】

実施例4(30)で製造した化合物(37mg)のメタノール溶液(5mL)に、20%水酸化パラジウム炭素(3mg)を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト(商品名)を通してろ過し、濾液に1N塩酸(0.1mL)を加えて、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(35mg)を得た。

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 4.35-3.80 (m, 4H), 3.75-3.15 (m, 4H), 2.65-2.30 (m, 2H), 2.25-1.86 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.60-0.65 (m, 8H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・ (3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩 . . . . . 5.0g

・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）	· · · · · 0.2 g
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	· · · · · 0.1 g
・微結晶セルロース	· · · · · 4.7 g

### 製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・(3R)-1-ブチル-2,5-ジオキソ-3-( (1R)-1-ヒドロキシ-2-エチルブチル)-9-(4-(4-メチルアミノカルボニル-2-クロロフェニルメチル)フェニルメチル)-1,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウニデカン・塩酸塩	· · · · · 2.0 g
・マンニトール	· · · · · 20 g
・蒸留水	· · · · · 500 ml

【1222】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Triazaspiro [5.5] undecane derivatives and medicament containing  
the derivative as active ingredient

<130> AKJP-9

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forword primer

hCCR5Xbal

<400> 1

agcttagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Revese primer

hCCR5Xbal

<400> 2

agcttagtcta gagtgaccaa ctctgactgg gtcacca

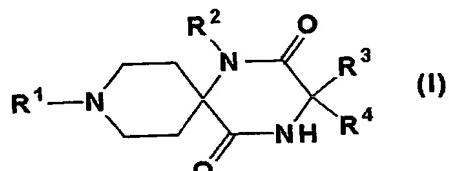
37

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(式中、すべての記号は明細書に記載の通り。) で示されるトリアザスピロ [5.5] ウンデカン誘導体、それらの四級アンモニウム塩、それらのN-オキシドまたはそれらの非毒性塩。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症）、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-270849
受付番号	50201391028
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 9月19日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成14年 9月18日

次頁無

出証特 2003-3074101

特願2002-270849

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 9月 2日

新規登録

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**